

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：大豆イソフラボン摂取による
閉経期女性骨代謝マーカーおよび成人血圧への影響—無作為化比較試験の系統的レビュー・メタ分析— (第3報)

石見佳子*¹・卓 興鋼²・山内 淳^{1,3}

¹(独) 国立健康・栄養研究所 食品保健機能プログラム

²同 情報センター 健康・栄養情報プロジェクト

³同 栄養疫学プログラム 生体指標プロジェクト

**Systematic Review and Verification of Preventive Effects of
Soy Constituents on Lifestyle-related Diseases:
Effects of ingesting soy isoflavones on bone turnover
markers in menopausal women and blood pressure in adult humans:
systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials (Part III)**

Yoshiko ISHIMI¹, Kyoko TAKU² and Jun YAMAUCHI^{1,3}

¹Food Function and Labeling Program,

²Project for Health Communication, Information Center,

³Project for Bio-index, Nutritional Epidemiology Program,
National Institute of Health and Nutrition, Tokyo 162-8636

ABSTRACT

Recent growing interest in health and diet has led to an increased assessment of the health effects of soy foods and their functional components. However, the consensus on their effectiveness has not been achieved so far. In order to propose the appropriate intake of the functional components in the soy foods, this study was aimed to 1) examine the effects of the functional components of soy foods on prevention of life style-related diseases via 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 performed one meta-analysis to clarify the effect of soy isoflavone supplements on bone turnover markers in menopausal women and another to clarify the effect of soy isoflavone extract supplements on blood pressure in adult humans. PubMed, CENTRAL, ICHUSHI, CNKI up to June 2009 were searched for published articles of randomized placebo-controlled trials reporting the outcomes of soy isoflavone supplements on bone turnover markers (e.g. urinary deoxypyridinoline (DPD), serum bone alkaline phosphatase (BAP), or serum osteocalcin (OC)) in menopausal women and blood pressure (BP) in adult humans. Meta-analysis of 10 trials including 887 menopausal women, revealed that daily in-

*〒162-8636 新宿区戸山1-23-1

gestion of an average of 56 (14–114) mg soy isoflavones (aglycone equivalents) for 10 weeks to 12 months significantly decreased DPD by 14.1% (95% CI: –26.8% to –1.5%; $p=0.03$) compared to baseline (heterogeneity: $p<0.00001$; $I^2=93\%$; random effects model). The overall effect of soy isoflavones on DPD compared with placebo was a significant decrease of –18.0% (95% CI: –28.4% to –7.7%, $p=0.0007$; heterogeneity: $p=0.0001$; $I^2=73\%$; random effects model). Daily supplementation of about 84 mg and 73 mg of soy isoflavones for up to 12 months did not affect serum BAP and OC. Daily ingestion of 25–375 mg soy isoflavones (aglycone equivalents) for 2–24 weeks significantly decreased systolic BP by 1.92 mmHg (95% CI: –3.45 to –0.39; $p=0.01$) compared with placebo (heterogeneity: $p=0.39$; fixed effect model), in adults with normal blood pressure and prehypertension. Soy isoflavones did not affect diastolic BP. When the labeling and isoflavone content of 13 commercially available soy foods or dietary supplements with isoflavone obtained from foreign countries were assessed, soy isoflavone contents of one serving of soy foods from Thailand and China were almost the same as those in Japanese soy foods, and soy isoflavone aglycone contents of one serving of the dietary supplements from the USA were ranged from 25 to 52 mg and these were almost the same as those reported on the labels of the foods. Taken together with these findings and the results of the last 2 years, there is the possibility that intake of soy foods fortified with soy protein or isoflavones in addition to the normal diet prevents lifestyle-related diseases including hyperlipidemia, high blood pressure and osteoporosis in middle aged men and menopausal women. *Soy Protein Research, Japan* **13**, 1-15, 2010.

Key words : soy foods, health foods, isoflavones, bone turnover markers, blood pressure, menopausal women,

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（RCT）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。

我々は、昨年度に実施したメタ分析において、大豆抽出イソフラボンの単独摂取が、閉経期女性の腰椎骨密度を上げる効果があることを解明した¹⁾。しかし、閉経期女性の骨代謝マーカーに対する大豆イソフラボンサプリメントの効果は不明である。そこで本年度は、大豆イソフラボンサプリメントの単独摂取による閉経期女性の骨代謝マーカーへの影響についてメタ分析を行い評価した。骨代謝マーカーとして、尿中デオキシピリジノリン（DPD）および血清骨型アルカリフォスファターゼ（BAP）とオステオカルシン（OC）、さらに、二次的に他の骨代謝マーカーに対する効果を評価するため、I型コラーゲン架橋N-テロペプチド（NTX）、I型コラーゲン架橋C-テロペプチド（CTX）、I型プロコラーゲン-N-プロペプチド（PINP）を評価した²⁾。また、現在までに報告されている、大豆食品の血圧への効果は相違している。そこで、本年度は大豆抽出イソフラボン単独摂取の収縮期血圧および拡張期血圧に

対する効果を解明するため、RCTの系統的レビューおよびメタ分析を行った³⁾。

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。今年度は諸外国の大豆食品およびダイエタリーサプリメント中

の大豆イソフラボンについて評価した。

方 法

メタ分析

1. 閉経期女性の骨代謝マーカーについて

2009年6月、PubMed, CENTRAL, ICHUSHI, CNKIより発表されたRCTを検索した (Fig. 1)。関連の

PubMed

- #1: soy* OR isoflavone OR phytoestrogen OR genistein OR genistin OR daidzein OR daidzin OR glycitein OR glycitin
- #2: randomized controlled trial [pt]
- #3: random [tiab] OR randomized [tiab] OR randomly [tiab]
- #4: control [tiab] OR controlled [tiab] OR placebo [tiab]
- #5: #2 OR (#3 AND #4)
- #6: #1 AND #5

CENTRAL excluding PubMed

- #1: (soy* OR isoflavone OR phytoestrogen OR genistein OR genistin OR daidzein OR daidzin OR glycitein OR glycitin) in Clinical Trials
- #2: "accession number" near pubmed in Clinical Trials
- #3: (#1 NOT #2)

ICHUSHI

- #1: 大豆/TH or 大豆蛋白質/TH or 大豆/AL or だいず/AL or ダイズ/AL or イソフラボン/AL or Isoflavones/TH or Genistein/TH or Daidzein/TH or Glycitein/TH or Genistin/TH or Daidzin/TH or Glycitin/TH or soy/AL or isoflavone/AL or genistein/AL or daidzein/AL or glycitein/AL or genistin/AL or daidzin/AL or glycitin/AL
- #2: RD=ランダム化比較試験, 準ランダム化比較試験
- #3: (random/TA or randomized/TA or randomly/TA or ランダム/TA or 無作為/TA or 割り付/TA or 割付/TA or blind/TA or blinded/TA or mask/TA or masked/TA or double-blind/TA or double-blinded/TA or single-blind/TA or single-blinded/TA or single-mask/TA or single-masked/TA or double-mask/TA or double-masked/TA or 盲検/TA or 遮蔽/TA) and (control/TA or controlled/TA or placebo/TA or 対照/TA or プラセボ/TA or 偽薬/TA)
- #4: #2 or #3
- #5: #1 and #4

CNKI

- SU=soy+soya+soybean+isoflavone+phytoestrogen+daizein+daidzin+genistein+genistin+glycitein+glycitin+大豆+黄豆+染料木+金雀异黄素+异黄酮 and
- SU=random+control+placebo+随机+盲+对照+安慰剂+伪药

Fig. 1. Search strategy for PubMed, CENTRAL excluding PubMed, ICHUSHI, and CNKI²⁾. [PT] and [TIAB] are PubMed search field tags of Publication Type and Title/Abstract, respectively. CENTRAL, Cochrane Central Register of Controlled Trials. ICHUSHI, Japana Centra Revuo Medicina; /TH, /AL, RD, and /TA are search field tags of thesaurus terms, all fields, research design, and Title/Abstract, respectively. CNKI, China National Knowledge Infrastructure; SU, search tag including Chinese and/or English title, keywords, and abstracts fields; +, represents the Boolean term "or".

RCTおよび系統的レビュー・メタ分析の文献リストをマニュアル的に検索した。メタ分析の具体的な方法はコクランレビューハンドブックに準拠した⁴⁾。

研究の納入基準は下記のとおりである。

- ①対象者は閉経期女性（周辺期又は後期）。
- ②介入は大豆イソフラボンサプリメント、用量が明確。
- ③プラセボとの比較又は両方とも非エストロゲン剤と併用；プラセボはイソフラボン或いはエストロゲンを含まない上、外形および味がイソフラボンサプリメントと同様または区別がつかない。
- ④6つの骨代謝マーカー（DPD, BAP, OC, NTX, CTX, and PINP）のうち、少なくとも1つの結果が報告されている。
- ⑤平行群間またはクロスオーバー無作為化比較試験である。

除外基準は下記のとおりである。

- ①オリジナル研究の重複発表またはサブグループ解析
- ②結果データが非正規分布または偏っている
- ③ウォッシュアウト期間を設けないクロスオーバーデザイン研究または持ち越し効果がありそうで第1介入期間のデータ報告されていない研究

研究デザイン、対象者数、介入、骨代謝マーカーの結果を2人で独自の抽出し、相互に確認する。必要な場合は、報告された図より結果のデータを取得する。メタ分析に必要なデータを統計的または合理的に計算したり、著者より入手したりする。

研究方法の質的評価はJadad scale (0-5) を用い⁵⁾、3点未満の場合は低品質とする⁶⁾。また、AHRQの3-category (A, B, and C) 評価システムを利用した⁷⁾。C-categoryはバイアス有り、低品質（例えば、dropout>20%、初期値欠損、或いは図、表、テキストでのデータに明らかな矛盾があり等）とされる。介入割付の隠蔽性（Concealment of treatment allocation）は十分（adequate）、不十分（inadequate）、または不明（unclear）とする⁸⁾。質的評価は2人で評価し、一致しない場合は議論で合意を得る。

イソフラボンの効果定義はイソフラボンによる変化率とプラセボの変化率の差とする。メタ分析および統計解析はReview Manager 5とStata 10を利用した。固定効果モデルと変量効果モデル両方で行い、異質性が有意な場合は、変量効果モデルによる結果を採用する。感度解析（sensitivity analysis）は介入前後値の相関

レベル、測定時点、研究の質、研究のデザインに基づき行った。サブグループ解析（subgroup analysis）は対象者の地域、閉経状況、サプリメント形態、イソフラボン用量に基づき行った。発表バイアスはファンネルプロット（funnel plots）で主観的に判断し、その対称性をStataのEgger's testで客観的に検定する。

2. 成人の血圧について

文献の検索は先の骨代謝マーカーと同様である。

研究の納入基準は下記のとおりである。

- ①対象者は成人である。
- ②介入は大豆抽出イソフラボンで、用量が明確である。
- ③プラセボとの比較又は両方とも非エストロゲン化合物と併用。プラセボはイソフラボン或いはエストロゲンを含まない上、外形および味がイソフラボンサプリメントと同様または区別がつかない。
- ④収縮期または拡張期血圧の結果が報告されている。
- ⑤平行群間またはクロスオーバー（持ち越し効果なし）無作為化比較試験である。

関連データの抽出、質的評価、メタ分析および統計解析は基本的に先の骨代謝マーカーと同様であるが、イソフラボンの血圧に対する効果の定義は、イソフラボン摂取後の値或いは変化量とプラセボの値或いは変化量の差とする。

「健康食品」中のイソフラボンの定量

分析の対象とした食品は、タイの大豆製品（3品目）、中国の粉末飲料（2品目）、大豆菓子類（3品目）、および米国のダイエタリーサプリメント（5品目）の計13品目である。食品は各国の店頭で市販されているものを購入した。食品中の大豆イソフラボンの定量は、平成18年8月に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。イソフラボンの成分は、ダイゼイン型、グリシテイン型、ゲニステイン型の3つのタイプがあり、それぞれに配糖体、マロニル配糖体、アセチル配糖体、サクシニル配糖体、アグリコンが存在する。本研究では合計15種類大豆イソフラボンについて成分分析を行った。分析値は、1回摂取目安量あるいは1パックあたりに含まれる大豆イソフラボン含有量をアグリコン当量で算出した。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

1. 閉経期女性の骨代謝マーカーへの効果について

検索した3740報関連の論文より、17のRCT研究（18報の論文）をメタ分析に採用した^{9,26}。2報の論文は同じRCT研究についての報告であった^{22, 26}。そのうち、10報のRCT研究（887名対象者）^{11, 12, 17-22, 24-26}、10報のRCT研究（1,210名対象者）^{10, 11, 13, 14, 16-18, 20, 22, 25, 26}および8報のRCT研究（380名対象者）^{9, 13, 15, 18, 21-23, 25, 26}をそれぞれ尿DPD、血清BAPおよびOCのメタ分析に採用した。他の骨代謝マーカー（NTX, CTX, またはPINP）については、必要なデータを報告したRCTの数が5報に達しなかったため、メタ分析による評価を行わなかった。メタ分析に採用された各研究の特徴はTable 1にまとめた。

メタ分析した結果、1日平均56 mg（中央値51, 14～114 mg）大豆イソフラボン（アグリコンとして）サプリメントを10週間～12ヶ月摂取した場合は、初期値に比べ、骨吸収マーカーの尿DPDを有意に14.1%

低下させた（ $p=0.03$; 95% CI: $-26.8\% \sim -1.5\%$; 異質性： $p<0.00001$, 変量効果モデル）。プラセボに対して、大豆イソフラボンの統合的効果は有意な18.0%の低下であった（ $p=0.0007$; 95%CI: $-28.4\% \sim -7.7\%$; 異質性： $p=0.0001$, 変量効果モデル; Fig. 2）。DPDの低下効果に大きく影響する研究はなかった。ファンネルプロットとEgger's test（ $p=0.58$ ）では明らかな発表バイアスを示さなかった。感度解析では、結果があまり変化しなかった。サブグループ解析およびメタ回帰では、イソフラボンの用量、介入期間および大豆抽出イソフラボンか否かが尿DPDへの効果に関連しないことが示された。

1日平均84 mgおよび73 mg大豆イソフラボンを12ヶ月まで摂取した場合は、プラセボに比べ、骨形成マーカーの血清BAP（8.0%, $p=0.20$; 95% CI: $-4.2\% \sim 20.2\%$; 異質性： $p<0.00001$ ）とOC（10.3%, $p=0.13$; 95% CI: $-3.1\% \sim 23.7\%$; 異質性： $p=0.002$ ）に影響しなかった（変量効果モデル）。

2. 成人血圧への効果について

検索した3740報関連の論文より、14報（789名対象者）²⁷⁻⁴⁰を血圧のメタ分析に採用した。メタ分析に採用さ

Table 1. Characteristics of 17 randomized placebo-controlled trials included in the meta-analysis

	Design ^a	Participants ^b	Intervention ^c	Outcomes ^d
Albertazzi 2005 ⁹	CO; R+, 6 wk × 2 DB+, WD; JS = 5; A	100/99 (1%) Post; mean age: 54 y; Italy	Arm1: placebo capsules without Ge Arm2: capsules containing 90 mg 98.9% pure Ge/d	OC: 32.04 (unit not described)
Brink 2008 ¹⁰	P; R, DB+, 53 wk WD; JS = 4	300/237 (21%) Post; mean age: 53 y; Netherlands, Italy, France	Arm1: placebo biscuits and bars Arm2: biscuits and bars added with 110 mg SI (25-35% De, 60-75% Ge, 1-5% Gle)/d	DPD: 12.75/ creatinine (non-normally distributed) BAP: 26.66
Brooks 2004 ¹¹	P; R, DB+, 16 wk WD; JS = 4; A	46/44 (4%) Post; mean age: 53 y; Canada	Arm1: placebo muffin of whole-wheat flour Arm2: muffin of 25 g soy flour containing 41.9 mg SI (37% De, 61% Ge, 2% Gle)/d Arm3: flaxseed muffin	DPD: 9.27 BAP: 15.41
Dalais 2003 ¹²	P; R+, 3 mo DB+, WD; JS = 5	106/77 (27%) Post; mean age: 60 y; Australia	Arm1: placebo casein protein Arm2: 40 g soy protein containing 69 [118] mg SI (32% De, 64% Ge, 4% Gle)/d	DPD: 14.86
Harkness 2004 ¹³	CO; R+, 6 mo × 2 DB, WD; JS = 4	20/19 (5%) Post; mean age: 71 y; USA	Arm1: placebo capsules Arm2: capsules containing 110 mg SI (40% De, 52% Ge, 9% Gle)/d	BAP: 26.26 OC: 12.60
Kenny 2009 ¹⁴	P; R, DB+, 3, 12 mo WD; JS = 4	131/97 (26%) Post; mean age: 73 y; USA	Arm1: control protein (50% casein, 25% whey, and 25% egg) + placebo tablets Arm2: control protein + tablets containing 105 mg SI (40% De, 52% Ge, 9% Gle)/d Arm3: 18 g alcohol-washed soy protein/d + placebo tablets Arm4: alcohol-washed soy protein + SI tablets	BAP: 24.17

Knight 2001 ¹⁵⁾	P; R+, DB+, WD; JS = 5; A	12 wk	24/24 (17%) Post; mean age: 54 y; Australia	Arm1: isoflavone-free casein-based placebo powder Arm2: 60 g TakeCare™ powder containing 77.4 [134.4] mg SI (33% De, 64% Ge, 4% Gle)/d	OC: 5.97
Kreijkamp-Kaspers 2004 ¹⁶⁾	P; R+, DB+, WD; JS = 5; A	12 mo	202/175 (24%) Post; mean age: 67 y; Netherlands	Arm1: placebo total milk protein Arm2: 25.6 g soy protein containing 99 mg SI (41% De, 53% Ge, 6% Gle)/d	BAP: 12.8 μg/L
Marini 2007 ¹⁷⁾	P; R+, DB+, WD; JS = 5	1, 2 y	389/389 (10, 22%) Post; mean age: 55 y; Italy	Arm1: placebo tablets Arm2: tablets containing 54 mg 98% pure Ge/d	DPD: 21.41 BAP: 10.35 μg/L
Morabito 2002 ¹⁸⁾	P; R, DB+; JS = 3	6, 12 mo	90/90 Post; mean age: 52 y; Italy	Arm1: placebo tablets Arm2: tablets containing 54 mg~98% pure Ge/d Arm3: HRT	DPD: 25 BAP: 9.57 μg/L OC: 12.67
Mori 2004 ¹⁹⁾	P; R, DB, WD; JS = 3	4 wk	102/67 (34%) Pre and Post; age: 40-63 y; Japan	Arm1: placebo tablets (vehicle only) Arm2: tablets containing 14.4 [40] mg SI (58% De, 13% Ge, 29% Gle)/d Arm3: vitamin tablets (C and E)	DPD: 42.88 mmol/day
Nikander 2004 ²⁰⁾	CO; R+, DB+, WD; JS = 5	3 mo × 2 (washout = 2 mo)	66/55 (11%) Post; mean age: 55 y; Finland	Arm1: placebo tablets Arm2: tablets containing 114 mg SI (36% De, 6% Ge, 58% Gle)/d	DPD: 19.4 BAP: 14.3 μg/L
Uesugi 2002 ²¹⁾	P; R, DB, WD; JS = 3	4 wk	23/23 (0%) Peri; mean age: 52 y; Japan	Arm1: placebo capsules Arm2: capsules containing 38.4 [61.8] mg SI (52% De, 11% Ge, 37% Gle)/d	DPD: 10.9 OC: 7.9 μg/mL
Wu 2006a ²²⁾ , b ²⁶⁾	P; R, DB+, WD; JS = 4	6, 12 mo	136/128, 108 (6, 21%) Post; mean age: 55 y; Japan	Arm1: placebo capsules Arm2: capsules containing 47 [75] mg SI (54% De, 13% Ge, 34% Gle)/d Arm3: placebo capsules + walking Arm4: SI capsules + walking	DPD: 7.40 BAP: 29.11 OC: 9.93
Xu 2007 ²³⁾	P; R, DB; JS = 2	3 mo	96/37 (61%) Post; mean age: 45-65 y; China	Arm1: placebo capsules (corn flour) Arm2: calcium capsules Arm3: capsules containing isoflavone of pueraria root Arm4: capsules containing 66 mg 97% pure SI/d Arm5: calcium capsules + SI capsules	OC: 4.29
Yamori 2002 ²⁴⁾	P; R, DB; JS = 2	3, 10 wk	40/unknown Post; mean age: 53 y; Brazil	Arm1: placebo composed only of sesame Arm2: 6 g soybean germ and sesame containing 22.7 [37.3] mg SI (54% De, 15% Ge, 30% Gle)/d	DPD: 6.4
Ye 2006 ²⁵⁾	P; R+, SB, WD; JS = 3	6 mo	90/78 (13%) Post; mean age: 52 y; China	Arm1: placebo capsules (starch) Arm2: capsules containing 84 mg SI (52% De, 15% Ge, 33% Gle)/d Arm3: capsules containing 126 mg SI/d	DPD: 7.39 BAP: 32.23 OC: 5.47

^a CO, crossover; R+, randomized by appropriate method (gives 2 points to Jadad scale); DB+, double-blinded by appropriate method (2 points); WD, withdrawals and dropouts described (1 point); JS, Jadad scale (1-5 points); A, adequate concealment of treatment allocation; P, Parallel; R, randomized (1 point); DB, double-blinded (1 point); SB, single-blinded.

^b Randomize/analyzed number (dropout rate) of participants; Post, Pre, and Peri, post-, pre-, and perimenopausal women, respectively.

^c Ge, genistein; SI, soy isoflavones (aglycone equivalents, bracketed are values including glycoside forms); De, daidzein; Gle, glycitein; HRT, hormone-replacement therapy.

^d Baseline mean values of bone turnover markers. OC, serum osteocalcin (ng/mL, unless specified); DPD, urinary deoxypyridinoline (nmol/mmol creatinine, unless specified); BAP, serum bone alkaline phosphatase (U/L, unless specified).

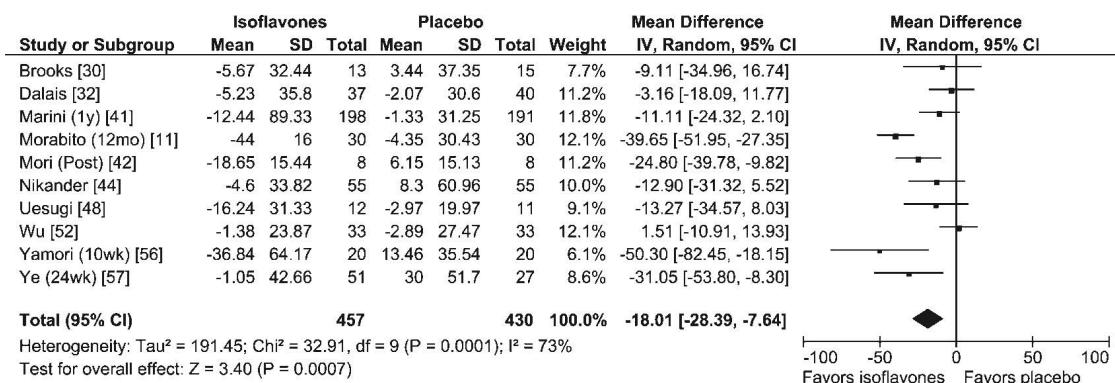


Fig. 2. Effects of soy isoflavones on urinary DPD (%)²⁾. Mean Difference, mean percentage changes (%) of urinary deoxyypyridinoline (DPD) from baseline for soy isoflavones minus that for placebo; Random, random effects model. ■, effect estimate of each study (size of the square corresponds to its Weight); horizontal line denote the 95% CI; ◆, combined overall effect.

れた各研究の特徴はTable 2にまとめた。

メタ分析した結果、血圧正常者または境界高値者の成人において、1日約80 mg (中央値; 25 ~ 375 mg) 大豆イソフラボン (アグリコンとして) を2 ~ 24週間摂取した場合は、プラセボに比べ、収縮期血圧を有意に1.92 mmHg 低下させた ($p=0.01$; 95%CI: -3.45 ~ -0.39; 異質性: $p=0.39$, 固定効果モデル; Fig. 3)。感度解析ではこの結果が大きく変化しなかった。ファンネルプロットと Egger's test ($p=0.605$) では明らかな発表バイアスを示さなかった。感度解析では、結果があまり変化しなかった。サブグループ解析では、摂取期間が3ヶ月より長い場合、西洋人の場合、イソフラボン低用量 (≤ 75 mg/d) の場合、および質の高い研究の場合に、効果がより高いことが示された。

大豆イソフラボンは拡張期血圧に影響しなかった (-0.13 mmHg, $p=0.78$; 95%CI: $-1.03 \sim 0.78$ mmHg; 異質性: $p=0.20$, 固定効果モデル)。

諸外国の食品中の大豆イソフラボンの分析

Table 3に各食品の大豆イソフラボン表示量とそのアグリコン換算値、および分析値 (アグリコン等量) を示した。タイおよび中国の大豆食品にはイソフラボン含有量に関する表示はなかった。

タイの大豆食品に含まれる大豆イソフラボンは1パック当たりそれぞれ、湯葉56 mg, 豆腐46 mg, 厚揚げ84 mgであった。中国より購入した粉末飲料は、1回摂取目安量当たり、粉豆乳22 mg, 食物繊維飲料0.3 mgの大豆イソフラボンが検出された。中国の菓子類は1パック当たり、6 mg入っていたものが2品目

あり、ほとんど検出されないものが1品目あった。米国のダイエタリーサプリメントは、1回摂取目安量当たり、25 ~ 52 mg の大豆イソフラボンが確認された。これらのサプリメントには分析値が表示値に対して72 ~ 130%の含有量であった。

Table 4には各食品1回摂取目安量当りに含まれる大豆イソフラボン組成の分析値を示した。解析の結果、タイの大豆製品 (3品目) は、配糖体 (D,Gl,G) やマロニル配糖体 (MG) あるいはアグリコン (Ge) が多く含まれていた。また、中国の粉豆乳には配糖体 (G), マロニル配糖体 (MD,MG) が多く含まれており、豆乳型に分類され、その他の中国の菓子類等は多種の成分が含まれる大豆型に分類された。一方、米国のダイエタリーサプリメント (4品目) は配糖体 (D,Gl,G) が主成分である大豆抽出イソフラボン添加型であることが明らかになり、中にはアグリコン (Ge) のみを含んでいるものが1品目あった。

考 察

メタ分析

1. 閉経期女性の骨代謝マーカーへの効果について

1日あたり約51 mg (中央値, アグリコンとして) の大豆イソフラボンを10週 ~ 12ヶ月間摂取した場合は、閉経期の女性において、骨吸収マーカーの尿中DPDを有意に低下させた。初期値と比較した場合は-14.1%であり、プラセボに比べた場合は-18%であった。その低下効果は中程度であり、研究によって相違している。この結果は、別の研究とほぼ一致した⁴¹⁾。

Table 2. Characteristics for randomized placebo-controlled trials of soy isoflavone extracts

Study	Design ^a	Duration	Participants ^b	Intervention ^c	Blood pressure, mmHg ^d	Quality ^e
Colacurci 2005 ²⁷⁾	P; R+, WD	6 mo	60/57 (5%) healthy Post; age, 55.2 y; BMI (kg/m ²), 25.9; Italy	120 mg SI (Estromineral; AE; De/Ge, 60/60 mg) vs. placebo; tablet	122/79→119/78 vs. 119/77→121/79	A; unclear
Garrido 2006 ²⁸⁾	P; R, DB+	12 wk	29/29 healthy Post; age: 53.5 y; BMI, 26.9; Chile	100 mg SI (SoyLife [®]) vs. placebo; capsule	119.0/76.2→116.2/78.4 vs. 124.0/78.3→117.1/75.2	B (n<30); unclear
Gleason 2009 ²⁹⁾	P; R, DB+, WD	6 mo	34/30 healthy men and Post; age, 73.7 y; USA	100 mg SI glycoside (Novasoy [®] ; 61 mg AE; ~85% De & Ge) vs. placebo (maltodextrin and caramel food color); tablet	NA/NA→NA/NA (-5.8/-5.0) vs. NA/NA→NA/NA (2.7/-0.6)	C (missing baseline data); unclear
Gonzalez 2007 ³⁰⁾	X; R+, DB+, WD	12 wk × 2, 4 wk washout	32/26 (19%) caucasian Post with type 2 diabetes; BMI, 31; UK	132 mg SI (Essential Nutrition; AE; De/Ge/Gle, 37%/53%/10%) vs. placebo (microcrystalline cellulose); tablet	130/73→129/74 vs. 133/75→137/76	A; unclear
Han 2002 ³¹⁾	P; R+, DB+, WD	4 mo	82/80 (2%) Post; age, 48.5 y; BMI, 24.9; Brazil	100 mg SI (Eugenbio Co. Ltd; AE; De/Ge/Gle, 19%/70%/11%) + 151 mg SP vs. placebo (100 mg glucose + 151 mg SP); capsule	131/84→131/85 vs. 133/84→133/84	A; Adequate
Hutchins 2005 ³²⁾	X; R, DB, WD	2 wk × 4, 2 wk washout	10/8 (20%) healthy Post; age, 56 y; BMI, 28; USA	375 mg SI (Novasoy; AE; De/Ge/Gle, 28%/63%/9%) vs. placebo (95% white flour and 5% malic acid, or corn flour) vs. vitamin C vs. vitamin C + SI; capsule	NA/NA→125 ¶ /72 vs. NA/NA→117/70	C (missing baseline data); unclear
Katz 2007 ³³⁾	X; R, DB, WD	6 wk × 3, 6 wk washout	25/22 (12%) healthy Post; age, 58.5 y; BMI, 27.6; USA	55 mg daidzin and genistin (Maxisoy; 34 mg AE) vs. placebo vs. raloxifene; capsule	126.9/71.5→129.5/69.9 vs. 126.9/71.5→127.1/70.5	B (n<30); Adequate
Khaodhiar 2008 ³⁴⁾	P; R, DB, WD	12 wk	191/142 (26%) Peri and Post; age, 53.1 y; BMI, 28.6; USA	40 mg SI (AglyMax; AE; De/Ge/Gle, 70%/10%/20%) vs. 60 mg SI vs. placebo; capsule	122/76→119/75 vs. 121/78→116/74 vs. 120/76→117/74	C (drop>20%); unclear
Simon 2000 ³⁵⁾	X; R, DB+, WD	8 wk × 2, 8 wk washout	23/20 (13%) healthy Post; age, 59 y; BMI, 26.8; Australia	80 mg SI (PhytoLife 1) vs. placebo; tablet	135/85→125/80 vs. 135/85→126/80	B (n<30); unclear
Squadrito 2002 ³⁶⁾	P; R, DB	6 mo	60/unclear healthy Post; age, 56 y; Italy	54 mg Ge (Lab. Plants; ~98% pure) vs. placebo; tablet	113/80→110/79 vs. 112/77→113/78	A; unclear
Uesugi 2004 ³⁷⁾	X; R, DB+ × 2; no washout	4 wk	58/58 Peri and Post; age, 58 y; BMI, 23; Japan	40 mg SI (Fuji Oil Company Institute; 25 mg AE; De/Ge/Gle, 46%/13%/41%) vs. placebo (the same matrix without SI); tablet	140/84→127# ¶ /78# vs. 140/84→134#/80#	A; unclear
Yao 2007 ³⁸⁾	P; R, DB	12 wk	60/60 healthy Post; age, 40-55 y; China	80 mg SI vs. placebo (starch); capsule	NA/NA→124.5/78.7 vs. NA/NA→124.5/78.0	C (missing baseline data); unclear
Yildiz 2005 ³⁹⁾	P; R, patient-blind, WD	3, 6 mo	80/80 (0%) healthy Post; age, 50 y; BMI, 27.2; Turkey	40 mg Ge vs. placebo vs. raloxifene vs. estradiol valerate + dienogest	123.0/77.0→119.5/76.5 (3 mo)→126.8/81.8 (6 mo) vs. 130.0/78.1→126.3/77.5→130.8/81.8	B (not double-blind); unclear
Zhang 2006 ⁴⁰⁾	P; R	6 wk	20/unclear MetS (M/F, 15/5); age, 38-55 y; Australia	80 mg SI (Novogen Ltd) vs. placebo	132.79/70.29→130.13/68.29 vs. 131.57/68.45→130.86/69.55	B (unclear dropout, n<30); unclear

^aX, crossover; DB, double-blinded; DB+, double-blinded by appropriate method; P, Parallel; R, randomized; R+, randomized by appropriate method; WD, withdrawals and dropouts described.

^bXRandomized/completer number (dropout rate) of participants; Peri and Post respectively denote peri- and postmenopausal women; MetS, patients with metabolic syndrome.

^cDaily soy isoflavone (SI) dose, AE, aglycone equivalents; De, daidzein; Ge, genistein; Gle, glycitein; SP, soy protein.

^dBaseline→post-treatment (change) systolic/diastolic blood pressure for SI intervention vs. that for placebo. ; NA, not available; ¶, significantly different with placebo; #, significantly different from baseline.

^e3-category grading system (A, B, and C)⁷⁾; concealment of treatment allocation (adequate, inadequate, unclear)⁸⁾.

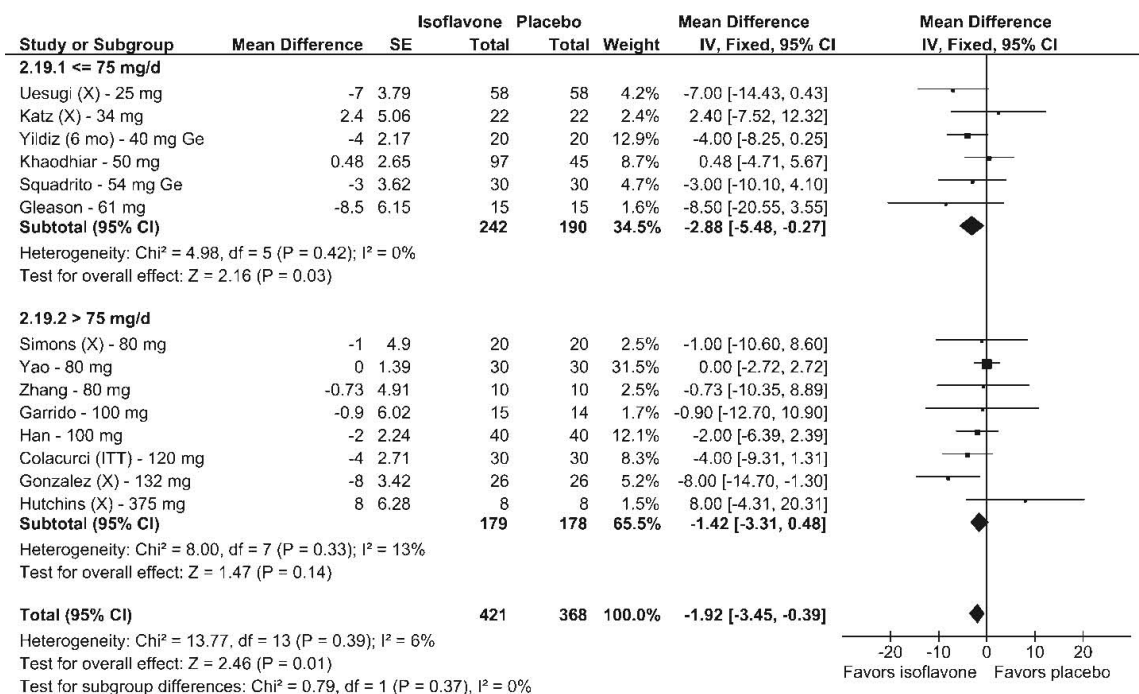


Fig. 3. Effects of soy isoflavones on systolic blood pressure (mmHg). ITT, intention-to-treat analysis data were used; X, cross-over design. Mean Difference, mean of post-intervention or change from baseline systolic blood pressure for soy isoflavones minus that for placebo; Fixed, fixed effect model. ■, effect estimate of each study (size of the square corresponds to its Weight); horizontal line denote the 95% CI; ◆, combined overall effect.

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

Country	Food Labeling: Name	Name of ingredients or supplement facts	Adequate Intake/day or serving	Isoflavone content	Aglycone equivalent	Results of analysis (Aglycone)
Thailand	bean curd skin	soybean	110 g/pack	not shown.	not shown.	56 mg
	solid tofu	soybean	220 g/pack	not shown.	not shown.	46 mg
	pressed tofu	soybean	110 g/pack	not shown.	not shown.	84 mg
China	powder soy milk	soybean	40 g/pack	not shown.	not shown.	22 mg
	powder food fiber (Mixture of nine kinds of healthy dietary fiber)	soybean fiber	6 g/stick	not shown.	not shown.	0.3 mg
	solid white bean cake	toasted soybean flour	23 g/pack	not shown.	not shown.	6 mg
	solid white bean cake	toasted soybean flour	50 g/pack	not shown.	not shown.	0.1 mg
	white bean cake	toasted soybean flour	22 g/pack	not shown.	not shown.	6 mg
USA	menopause support	Purified isoflavones	2 tablets	80 mg	50 mg	46 mg
	solid soy care	Soy isoflavones	1 capsule	25 mg	16 mg	20 mg
	Complete Balance for AM menopause	Soy isoflavones	1 capsule	25 mg	16 mg	11 mg
	Soy Balance	Soy isoflavones	1 capsule	25 mg	16 mg	13 mg
		Soy isoflavones	1 tablet	65 mg	41 mg	52 mg

Table 4. Isoflavone components and its content in the soybean product or health food (aglycone equivalent) (mg/serving)

country	Food Labeling: Name	Name of ingredients or supplyment Facts	D	MD	AD	SD	De	GI	MGI	AGI	SGI	Gle	G	MG	AG	SGI	Ge	Total
Thailand	Bean curd skin	soybean	0.5	0.9	0.0	0.0	11.9	0.0	0.0	0.4	0.0	0.0	2.8	4.9	0.1	0.0	34.1	55.5
	solid Tofu	soybean	18.2	0.3	0.4	0.0	0.0	3.7	0.1	0.0	0.0	0.0	21.0	0.6	0.8	0.3	0.6	46.1
	Pressed tofu	soybean	2.6	0.0	0.0	0.0	18.5	0.0	0.0	0.8	0.0	0.0	13.2	0.0	0.7	0.0	48.2	83.9
China	Powder soy milk	soybean	0.9	3.2	0.0	0.0	2.1	0.3	0.3	0.8	0.0	0.1	2.5	7.8	0.3	0.0	3.6	21.9
	Fiber (Mixture of nine kinds of healthy dietary fiber)	soybean fiber	0.0	0.0	0.0	0.0	0.1	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.1	0.3
	White bean cake	toasted soybean flour	1.2	0.0	0.8	0.0	0.1	0.2	0.0	0.2	0.0	1.6	1.6	0.0	0.0	0.0	0.1	5.8
	White bean cake	toasted soybean flour	0.0	0.0	0.0	0.1	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.1
	solid White bean cake	toasted soybean flour	1.1	0.0	0.8	0.0	0.1	0.3	0.0	0.1	0.0	0.1	1.7	0.0	1.2	0.0	0.2	5.6
	USA	Menopause support	purified isoflavones	15.5	0.3	0.5	0.2	5.6	3.5	0.3	0.0	0.0	0.4	16.5	0.1	0.6	0.2	2.3
	Soy care	soy isoflavones	8.1	0.2	0.1	0.0	0.0	1.8	0.1	0.0	0.0	0.0	9.4	0.3	0.2	0.1	0.1	20.3
	solid Complete balance for menopause	AM soy isoflavones	5.4	0.1	0.3	0.1	0.1	3.2	0.1	0.2	0.0	0.3	1.3	0.0	0.1	0.1	0.1	11.2
		PM soy isoflavones	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	12.8	12.8
	Soy Balance	soy isoflavones	17.8	0.1	0.3	0.0	0.4	4.0	0.0	0.0	0.0	0.2	27.7	0.1	0.8	0.0	0.4	51.8

閉経後女性はエストロゲン濃度の急激的低下が骨の再構成率の上昇を招き^{42, 43)}、結果的に骨密度が低下し骨折リスクが上がる⁴⁴⁾。大豆イソフラボン摂取による骨吸収マーカー低下効果は、骨密度の上昇と骨折リスクの低下に寄与する可能性がある。その作用機序はまだ不明であるが、おそらく骨吸収抑制薬として使われているエストロゲンと化学構造のおよび生理活性的に似ていることに起因すると考えられる⁴⁵⁾。

大豆イソフラボンサプリメントは、骨形成マーカーの血清BAPとOCに影響しなかった。有意な効果を示さなかった原因の1つは、メタ分析に採用したいくつかの研究の介入期間が半年未満であったためと考えられる。介入による骨形成マーカーの変化は、吸収マーカーより時間がかかるためである⁴⁵⁾。他の骨代謝マーカー（NTX, CTX, またはPINP）を評価したRCTが少なかったため、大豆イソフラボンのこれらのマーカーへの効果は検証できなかった。今後大豆イソフラボンのDPDへの効果を影響する因子を解明したり、他の骨代謝マーカーへの効果を検証したりするためにさらなる研究が必要である。

2. 成人血圧への効果について

1日あたり約80 mg（中央値、アグリコンとして）大豆イソフラボン抽出物を2～24週間摂取した場合

は、血圧正常者または境界高値者において、プラセボに比べ、収縮期血圧が有意に1.92 mmHg低下したが、量反応関係が見られなかった。異質性が有意でないため、各研究の結果は類似していることを示している。また、拡張期血圧に影響しなかった。

大豆イソフラボンの収縮期血圧低下効果の作用機序はまだ不明であるが、女性において血圧の低下作用を有するエストロゲンと化学構造および生理活性が類似しているためと考えられる⁴⁶⁾。大豆イソフラボンは植物性エストロゲンであり、エストロゲン受容体と結合してエストロゲン様作用を示すため、エストロゲン様の生理作用を発揮すると考えられる⁴⁷⁾。大豆イソフラボンの血圧低下作用の作用機序は、イソフラボンが一酸化窒素（NO）の産生を促進するフラボノイドに属する特質にも関連している^{48, 49)}。従って、フラボノイドのサブクラスに属する大豆イソフラボンは、エストロゲン⁵⁰⁾とラロキシフェン⁵¹⁾と同様に、NOの産生を促進し、NOの不活性を抑制し、改善されたNOの状態は血管拡張を引起し、結果的に血圧を低下させた可能性が示唆される⁵²⁾。

今後、大豆イソフラボンの収縮期血圧への効果を影響する因子を解明したり、高血圧対象者においてその効果を検証したりするために、さらなる研究が必要である。

諸外国の大豆食品中の大豆イソフラボンの分析

タイおよび中国の大豆食品中のイソフラボン含有量および成分組成は、日本の食品とほぼ同程度であった。また、米国のダイエタリーサプリメントに含まれるイソフラボン量は1食当たり25～52 mg、その主な成分組成は配糖体であり、これらも日本の「健康食品」とほぼ同じであった。米国のサプリメント4品目中、夜用と表示のある1品目にはゲニステインのみが含有されており、これもH19年度の本研究結果（カプセル・錠剤型食品5品目中1品目はゲニステインのみを含有）と同様の結果であった。米国ではDSHEA法により、ダイエタリーサプリメントには構造と機能表示ができる。今回分析に供した食品には、support healthy bone, bone formula, increase in over all health, for beautiful and delightful life等の表示があった。

生活習慣病の予防のための大豆食品の適切な摂取量の提案

3年間の大豆機能性成分の生活習慣病予防効果に関

するシステマティックレビューとメタ分析の結果より、閉経後女性の骨代謝および中高年男女の脂質代謝と血圧に対して、50～110 mg/日の大豆イソフラボン摂取が改善作用を示すことが示唆された。血中コレステロールに関しては、大豆たん白質との共存により、有用性が発揮されることが判明した^{53, 54}。これらのことより、1日当たりおよそ10～22 gの大豆たん白質（50～110 mg大豆イソフラボン含有）の摂取が、中高年男女の健康の維持に有用であることが示唆された。平成18年度の国民・健康栄養調査によると、大豆由来食品等の1日当たりの摂取量は56.3 gであったことから⁵⁵、日常の食事から摂取する大豆たん白質は、多く見積もっても5 g程度にすぎない。本研究で実施した大豆機能性成分を含む「健康食品」中に含有される大豆たん白質の1日摂取目安量は、5～15 gであったことから^{56, 57}、中高年男女においては、日常の食事に加えて大豆たん白質を含むあるいは強化されたこれらの食品を摂取することが、生活習慣病の予防につなが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、大豆イソフラボンサプリメントの摂取による閉経期女性の骨代謝マーカーへの効果と成人血圧への効果を評価するために2つのメタ分析を行った。PubMed, CENTRAL, ICHUSHI, CNKIに掲載された英語・日本語・中国語論文のうち、閉経後女性において大豆イソフラボンサプリメントの摂取による尿中デオキシピリジノリン (DPD)、血清骨型アルカリフォスファターゼ (BAP) とオステオカルシン (OC) およびその他の骨代謝マーカーへの影響を報告したプラセボ対照無作為化比較試験を検索・抽出し、系統的にレビューした。また、成人血圧について同様に行った。887名の閉経期女性を含む10報の研究をメタ分析した結果、1日平均56 mg (中央値51 mg, 14～114 mg) 大豆イソフラボン (アグリコンとして) サプリメントの摂取は初期値に比べ、尿DPDを有意に低下させた。血清BAPとOCについては、大豆イソフラボンの効果は見られなかった。1日当たり25～375mg (中央値80 mg;アグリコンとして) の大豆イソフラボン2～24週間の摂取は、プラセボに比べ、収縮期血圧を有意に1.92 mmHg低下させたが、拡張期血圧に影響しなかった。「健康食品」の実態調査では、タイ、中国、米国の大豆食品およびダイエタリーサプリメント中の大豆イソフラボンの定量分析を行った。3年間の大豆機能性成分の生活習慣病予防効果に関する文献のシステマティックレビューとメタ分析の結果および大豆機能性成分を含む食品の実態調査より、中高年男女においては、日常の食事に加えて大豆たん白質を含むあるいは強化されたこれらの食品を摂取することが、生活習慣病の予防につながる可能性が示唆された。

文 献

- 1) Taku K, Melby MK, Takebayashi J, Mizuno S, Ishimi Y, Omori T and Watanabe S (2010). Effect of soy isoflavone extract supplements on bone mineral density in menopausal women: meta-analysis of randomized controlled trials. *Asia Pac J Clin Nutr*, **19**, 33-42.
- 2) Taku K, Melby MK, Kurzer MS, Mizuno S, Watanabe S and Ishimi Y (2010). Effects of soy isoflavone supplements on bone turnover markers in menopausal women: Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Bone*, **47**, 413-423.
- 3) Taku K, Lin N, Cai D, Hu J, Zhao X, Zhang Y, Wang P, Melby MK, Hooper L, Kurzer MS, Mizuno S, Ishimi Y and Watanabe S (2010). Effects of soy isoflavone extract supplements on blood pressure in adult humans: systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *J Hypertens*, **28**, 1971-1982.
- 4) Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Version 5.0.2 [updated September 2009]. Available at: <http://www.cochrane-handbook.org>. Accessed November 11, 2009.
- 5) 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.
- 6) Linde K, Jonas WB, Melchart D and Willich S (2001). The methodological quality of randomized controlled trials of homeopathy, herbal medicines and acupuncture. *Int J Epidemiol*, **30**, 526-531.
- 7) 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.
- 8) 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.
- 9) Albertazzi P, Steel SA and Bottazzi M (2005). Effect of pure genistein on bone markers and hot flushes. *Climacteric*, **8**, 371-379.
- 10) 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.
- 11) Brooks JD, Ward WE, Lewis JE, Hilditch J, Nickell L, Wong E and Thompson LU (2004). Supplementation with flaxseed alters estrogen metabolism in postmenopausal women to a greater extent than does supplementation with an equal amount of soy. *Am J Clin Nutr*, **79**, 318-325.
- 12) Dalais FS, Ebeling PR, Kotsopoulos D, McGrath BP and Teede HJ (2003). The effects of soy protein containing isoflavones on lipids and indices of bone resorption in postmenopausal women. *Clin Endocrinol (Oxf)*, **58**, 704-709.
- 13) 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.
- 14) Kenny AM, Mangano KM, Abourizk RH, Bruno RS, Anamani DE, Kleppinger A, Walsh SJ, Prestwood KM and Kerstetter JE (2009). Soy proteins and isoflavones affect bone mineral density in older women: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr*, **90**, 234-242.
- 15) Knight DC, Howes JB, Eden JA and Howes LG (2001). Effects on menopausal symptoms and acceptability of isoflavone-containing soy powder dietary supplementation. *Climacteric*, **4**, 13-18.
- 16) Kreijkamp-Kaspers S, Kok L, Grobbee DE, de Haan EH, Aleman A, Lampe JW and van der Schouw YT (2004). Effect of soy protein containing isoflavones on cognitive function, bone mineral density, and plasma lipids in

postmenopausal women: a randomized controlled trial. *JAMA*, **292**, 65-74.

- 17) 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.
- 18) 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.
- 19) Mori M, Sagara M, Ikeda K, Miki T and Yamori Y (2004). Soy isoflavones improve bone metabolism in postmenopausal Japanese women. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, **31 Suppl 2**, S39-41.
- 20) Nikander E, Metsa-Heikkila M, Ylikorkala O and Tiitinen A (2004). Effects of phytoestrogens on bone turnover in postmenopausal women with a history of breast cancer. *J Clin Endocrinol Metab*, **89**, 1207-1212.
- 21) Uesugi T, Fukui Y and Yamori Y (2002). Beneficial effects of soybean isoflavone supplementation on bone metabolism and serum lipids in postmenopausal Japanese women: a four-week study. *J Am Coll Nutr*, **21**, 97-102.
- 22) 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.
- 23) Xu F, Jin BQ, Wu WP, Lv L and Tang D (2007). Effects of phyto-estrogens on the bone mineral density and biochemical markers of bone metabolism in postmenopausal women (in Chinese). *Maternal and Child Health Care of China*, **22**, 1517-1519.
- 24) Yamori Y, Moriguchi EH, Teramoto T, Miura A, Fukui Y, Honda KI, Fukui M, Nara Y, Taira K and Moriguchi Y (2002). Soybean isoflavones reduce postmenopausal bone resorption in female Japanese immigrants in Brazil: a ten-week study. *J Am Coll Nutr*, **21**, 560-563.
- 25) 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.
- 26) 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.
- 27) Colacurci N, Chiantera A, Fornaro F, de Novellis V, Manzella D, Arciello A, Chiantera V, Improta L and Paolisso G (2005). Effects of soy isoflavones on endothelial function in healthy postmenopausal women. *Menopause*, **12**, 299-307.
- 28) Garrido A, De la Maza MP, Hirsch S and Valladares L (2006). Soy isoflavones affect platelet thromboxane A2 receptor density but not plasma lipids in menopausal women. *Maturitas*, **54**, 270-276.
- 29) Gleason CE, Carlsson CM, Barnet JH, Meade SA, Setchell KD, Atwood CS, Johnson SC, Ries ML and Asthana S (2009). A preliminary study of the safety, feasibility and cognitive efficacy of soy isoflavone supplements in older men and women. *Age Ageing*, **38**, 86-93.
- 30) Gonzalez S, Jayagopal V, Kilpatrick ES, Chapman T and Atkin SL (2007). Effects of isoflavone dietary supplementation on cardiovascular risk factors in type 2 diabetes. *Diabetes Care*, **30**, 1871-1873.
- 31) Han KK, Soares JM, Jr., Haidar MA, de Lima GR and Baracat EC (2002). Benefits of soy isoflavone therapeutic regimen on menopausal symptoms. *Obstet Gynecol*, **99**, 389-394.
- 32) Hutchins AM, McIver IE and Johnston CS (2005). Soy isoflavone and ascorbic acid supplementation alone or in combination minimally affect plasma lipid peroxides in healthy postmenopausal women. *J Am Diet Assoc*, **105**, 1134-1137.

- 33) Katz DL, Evans MA, Njike VY, Hoxley ML, Nawaz H, Comerford BP and Sarrel PM (2007). Raloxifene, soy phytoestrogens and endothelial function in postmenopausal women. *Climacteric*, **10**, 500-507.
- 34) Khaodhiar L, Ricciotti HA, Li L, Pan W, Schickel M, Zhou J and Blackburn GL (2008). Daidzeinrich isoflavone aglycones are potentially effective in reducing hot flashes in menopausal women. *Menopause*, **15**, 125-132.
- 35) Simons LA, von Konigsmark M, Simons J and Celermajer DS (2000). Phytoestrogens do not influence lipoprotein levels or endothelial function in healthy, postmenopausal women. *Am J Cardiol*, **85**, 1297-1301.
- 36) Squadrito F, Altavilla D, Morabito N, Crisafulli A, D'Anna R, Corrado F, Ruggeri P, Campo GM, Calapai G, Caputi AP and Squadrito G (2002). The effect of the phytoestrogen genistein on plasma nitric oxide concentrations, endothelin-1 levels and endothelium dependent vasodilation in postmenopausal women. *Atherosclerosis*, **163**, 339-347.
- 37) Uesugi S, Watanabe S, Ishiwata N, Uehara M and Ouchi K (2004). Effects of isoflavone supplements on bone metabolic markers and climacteric symptoms in Japanese women. *Biofactors*, **22**, 221-228.
- 38) Yao S, Wang Y and Que Y (2007). Effects of Phytoestrogen on serum NO level and cerebral blood flow in postmenopausal women (in Chinese). *Modern Practical Medicine*, **19**, 820-821.
- 39) Yildiz MF, Kumru S, Godekmerdan A and Kutlu S (2005). Effects of raloxifene, hormone therapy, and soy isoflavone on serum high-sensitive C-reactive protein in postmenopausal women. *Int J Gynaecol Obstet*, **90**, 128-133.
- 40) Zhang L and Pu K (2006). Study of soy isoflavones on improving the large arterial elasticity in patients with metabolic syndrome (in Chinese). *Journal of Clinical Research*, **23**, 578-579.
- 41) Ma DF, Qin LQ, Wang PY and Katoh R (2008). Soy isoflavone intake inhibits bone resorption and stimulates bone formation in menopausal women: meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Clin Nutr*, **62**, 155-161.
- 42) 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.
- 43) Seeman E (2004). Estrogen, androgen, and the pathogenesis of bone fragility in women and men. *Curr Osteoporos Rep*, **2**, 90-96.
- 44) Garnero P, Sornay-Rendu E, Claustrat B and Delmas PD (2000). Biochemical markers of bone turnover, endogenous hormones and the risk of fractures in postmenopausal women: the OFELY study. *J Bone Miner Res*, **15**, 1526-1536.
- 45) Nishizawa Y, Nakamura T, Ohta H, Kushida K, Gorai I, Shiraki M, Fukunaga M, Hosoi T, Miki T, Chaki O, Ichimura S, Nakatsuka K and Miura M (2005). Guidelines for the use of biochemical markers of bone turnover in osteoporosis (2004). *J Bone Miner Metab*, **23**, 97-104.
- 46) Salpeter SR, Walsh JM, Ormiston TM, Greyber E, Buckley NS and Salpeter EE (2006). Meta-analysis: effect of hormone-replacement therapy on components of the metabolic syndrome in postmenopausal women. *Diabetes Obes Metab*, **8**, 538-554.
- 47) Kuiper GG, Lemmen JG, Carlsson B, Corton JC, Safe SH, van der Saag PT, van der Burg B and Gustafsson JA (1998). Interaction of estrogenic chemicals and phytoestrogens with estrogen receptor beta. *Endocrinology*, **139**, 4252-4263.
- 48) Grassi D, Desideri G, Croce G, Tiberti S, Aggio A and Ferri C (2009). Flavonoids, vascular function and cardiovascular protection. *Curr Pharm Des*, **15**, 1072-1084.
- 49) Hooper L, Kroon PA, Rimm EB, Cohn JS, Harvey I, Le Cornu KA, Ryder JJ, Hall WL and Cassidy A (2008). Flavonoids, flavonoid-rich foods, and cardiovascular risk: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr*, **88**, 38-50.
- 50) Chen Z, Yuhanna IS, Galcheva-Gargova Z, Karas RH, Mendelsohn ME and Shaul PW (1999). Estrogen receptor alpha mediates the nongenomic activation of endothelial nitric oxide synthase by estrogen. *J Clin Invest*, **103**, 401-406.
- 51) Colacurci N, Manzella D, Fornaro F, Carbonella

- M and Paolisso G (2003). Endothelial function and menopause: effects of raloxifene administration. *J Clin Endocrinol Metab*, **88**, 2135-2140.
- 52) Higashi Y and Yoshizumi M (2004). Exercise and endothelial function: role of endothelium-derived nitric oxide and oxidative stress in healthy subjects and hypertensive patients. *Pharmacol Ther*, **102**, 87-96.
- 53) Taku K, Umegaki K, Sato Y, Taki Y, Endoh K and Watanabe S (2007). Soy isoflavones lower serum total and LDL cholesterol in humans: a meta-analysis of 11 randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr*, **85**, 1148-1156.
- 54) Taku K, Umegaki K, Ishimi Y, 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**, 1097-1103.
- 55) 健康栄養情報研究会, ed. 国民健康・栄養の現状—平成18年厚生労働省国民健康・栄養調査報告より一. 東京: 第一出版; 2009.
- 56) 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.
- 56) 谷中かおる, 東泉裕子, 松本輝樹, 竹林純, 卓興銅, 山田和彦, 石見佳子 (2010). 「健康食品」中の大豆たん白質および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, **68**, 234-241.