

論文の内容の要旨

論文題目 大豆イソフラボン含有食品素材の開発
及びその有効性に関する研究

氏 名 和 泉 亨

大豆は油脂やタンパク質の重要な供給源として注目されてきた。近年はその他の微量構成成分の機能性についての研究が活発に展開されており、その成分の一つにイソフラボンがある。また、疫学的調査において、心臓疾患死亡率、骨粗鬆症発症率、乳がん死亡率等が欧米に比べて日本では低いことが報告されており、この事実は大豆摂取、特に、イソフラボン摂取に起因するものと考えられている。この背景から、大豆イソフラボンを含有する食品素材を開発する事は予防医学上、大変有意義である。

そこで、イソフラボン供給源を選抜するために、大豆または大豆加工食品に含有されるイソフラボン誘導体の含有量を分析した。また、各誘導体の化学的特性と食品製造における加熱、水分等の条件と相関性があることを明らかとするとともに、特に、マロニル配糖体の単離精製及びマロニル配糖体の熱安定性の検証、またマロニル配糖体の脱炭酸反応によって生成するアセチル配糖体の効率的変換条件の検討を実施し、非プロトン性極性溶媒

中の加熱反応により効率的に脱炭酸反応が進行することを確認した。また、アセチル配糖体の熱安定性についても検証した。結果的に、醤油製造における副産物として排出される醤油粕にイソフラボンアグリコンが約 0.3%程度含有していることが明らかとなったため、安定的な供給が見込める原料として醤油粕を選定した。

さらに、醤油粕から効率的にイソフラボンアグリコンを抽出、精製する方法の確立を目指した結果、高濃度エタノールで抽出後、濃縮、さらにアルカリ条件下でのイソフラボンアグリコンの再溶解、さらに酸性化による沈殿生成により、イソフラボンアグリコン含有率 30%以上の粉末（大豆発酵抽出物：FSE）を工業的に生産できる方法を確立することに成功した。

イソフラボンには様々な生理活性があることが報告されているが、生体内での活性本体はアグリコン型であり、またイソフラボン配糖体は腸内細菌によりアグリコン化されてから腸管より吸収されると考えられている。そこで、健常人におけるアグリコン、配糖体をそれぞれ同モル数摂取した後の血中濃度プロファイルと比較したところ、アグリコンは配糖体よりも速度的にも速く、優れた吸収性を示すことが明らかとなった（図 1）。

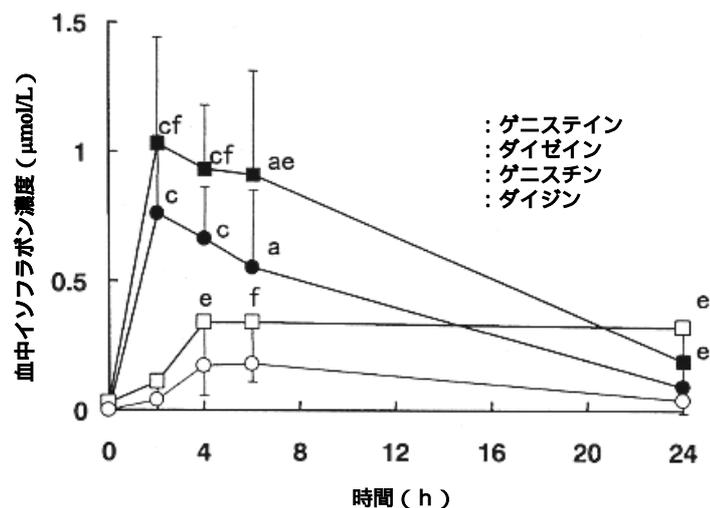


図 1 健常な日本人（男性 4 名、女性 4 名）を被験者としたアグリコン及び配糖体の低用量（0.11mmol）単回摂取試験における 0, 2, 4, 6, 24 時間後のダイゼイン及びゲニステインの血中濃度

各測定時間において平均値 ± 標準偏差で表している。
 ゲニステイン血中濃度における 2, 4, 6 時間後のアグリコン摂取時と配糖体摂取時を比較した場合、a: $P < 0.05$, b: $P < 0.01$, c: $P < 0.005$
 ダイゼイン血中濃度における 2, 4, 6 時間後のアグリコン摂取時と配糖体摂取時を比較した場合、d: $P < 0.05$, e: $P < 0.01$, f: $P < 0.005$

また、FSE を用いて、抗酸化活性評価という位置づけで動脈硬化に対する効果の検証、エストロゲン様活性という観点から、更年期障害と骨粗鬆症についてそれぞれのモデル動物試験または臨床試験によりそれらの効果を検証した。

動脈硬化モデルウサギを使用した実験においては、FSE の投与により大動脈弓の病巣面積を有意に抑制した（表 1）。これは *in vitro* においてゲニステインやダイゼインが抗酸化活性を有することが立証されたことから FSE の主成分であるイソフラボンの効果であることが十分に示唆される結果となった。すなわち、イソフラボンが LDL 酸化を抑制し、その結果として、抗アテローム性動脈硬化効果を示していることを強く示唆するものである。

表 1 各摂取群における大動脈弓の動脈硬化病巣面積

摂取群	大動脈弓	胸大動脈
	<i>% lesion area</i>	
コントロール	0	0
コレステロール	74.8 ± 21.4 ^a	67.5 ± 28.4 ^a
低用量FSE	48.5 ± 14.7 ^b	25.9 ± 16.7 ^b
高用量FSE	37.9 ± 10.8 ^b	10.2 ± 11.4 ^b
サボニン	67.5 ± 6.7 ^{ab}	-

平均値 ± SD、同じ記号を共有させない値に有意差あり ($P < 0.05$)

また、閉経後女性を対象として更年期障害症状の評価を行ったところ、FSE の摂取（イソフラボンアグリコン 40mg / 日）が更年期障害特有の不定愁訴である“ほてり”の減少を引き起こした（図 2）。また同時に測定した血中イソフラボン濃度もほてり点数や更年期障害スコアの低減と相関があることから、この効果もイソフラボンに起因するものと強く示唆された。

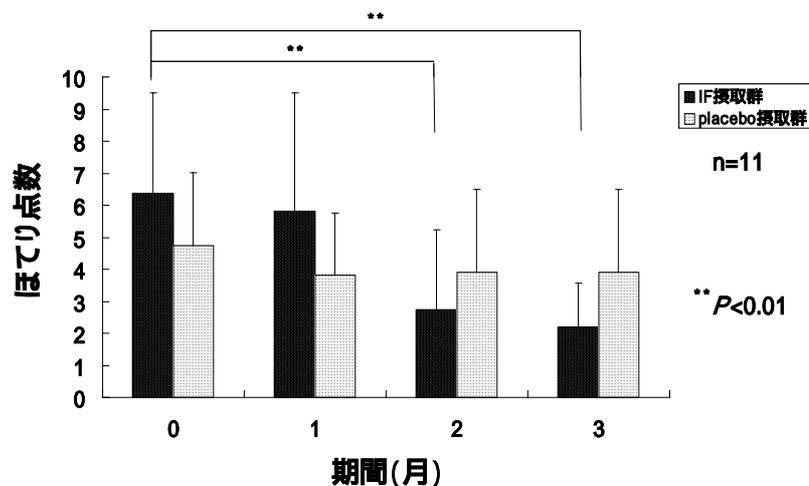


図2 ほてり点数の経時的変化

さらには、卵巣摘出 (OVX) ラットでの骨粗鬆症発症抑制評価においては、FSE の投与により脛骨密度の減少抑制効果が見られ、その効果の主体がゲニステインであることが強く示唆された (表 2)。骨粗鬆症の発症は閉経前後のエストロゲン分泌低下が大きな要因として考えられているが、イソフラボンがエストロゲン様作用を示し、骨細胞にもエストロゲンレセプターが存在することが報告されていることから、この作用機序を介して骨粗鬆症の発症を抑制するものと考えられる。

摂取群	脛骨密度 (g/cm ³)		
	近位部	末端部	骨幹部
1 偽手術	0.139 ± 0.009	0.128 ± 0.003 ^{††}	0.121 ± 0.006 ^{††}
2 OVX	0.135 ± 0.006	0.122 ± 0.004 ^{**}	0.113 ± 0.004 ^{**}
3 OVX+FSE (250mg/kg)	0.135 ± 0.004	0.130 ± 0.004 ^{††}	0.120 ± 0.004 ^{††}
4 OVX+FSE (125mg/kg)	0.137 ± 0.006	0.128 ± 0.006	0.119 ± 0.004 [†]
5 OVX+FSE (62.5mg/kg)	0.135 ± 0.004	0.127 ± 0.003	0.120 ± 0.003 ^{††}
6 OVX+ゲニステイン (50mg/kg)	0.137 ± 0.004	0.128 ± 0.005 [†]	0.119 ± 0.007
7 OVX+ダイゼイン (50mg/kg)	0.136 ± 0.004	0.123 ± 0.007	0.114 ± 0.005

表 2 各摂取群における若年ラットの脛骨密度
 平均値 ± SD、**P<0.01 (偽手術群との比較)、
[†]P<0.05 (OVXとの比較)、^{††}P<0.01 (OVXとの比較)

FSE は閉経前後の女性の健康維持に非常に有益であり、今後迎える高齢者社会においては予防医学上非常に重要な食品素材として位置づけられる事を期待する。