3.2 平成 14 年国民栄養調査に基づく大豆食品からの大豆イソフラボン摂取量(試算)

日本人(15 歳以上)における大豆イソフラボン摂取量を把握するため、平成 14 年国民栄養調査[26]に基づく 1 日当たりの大豆イソフラボンアグリコン摂取量(換算値)の試算を行った。

＜国民栄養調査について＞

平成 14 年国民栄養調査は、平成 14 年 11 月のある一日における、調査対象者(全国よりランダム抽出された 4,246 世帯、11,491 名)の食事記録を集計し、国民一人一日あたりの栄養素等摂取量を示したものである。

摂取量の平均は国民一人当たりの平均的な一日摂取量を示すと考えられるが、摂取量分布及びばらつきは日常的に多量に摂取している人、または、全く摂取していない人の割合を示すものではないと考えられる。即ち、国民栄養調査においてある食品をある日には 90 g 摂取した人が、翌日以降も引き続き摂取しているか否かは、国民栄養調査の結果からは、明らかにできない。

試算に当たっては、平成 14 年国民栄養調査結果における全国平均の大豆・加工品摂取量、及び味噌・醤油摂取量を用いて、15 歳以上の摂取者を 2.4 のとおり閉経前女性（15～59 歳）、閉経後女性（50 歳以上）及び男性（15 歳以上）に分類し、各階層の大豆食品の摂取量を算出し、その数値に表 1 の各種大豆食品中の平均大豆イソフラボン含有量を乗じて、1 日当たりの大豆イソフラボンアグリコン摂取量(換算値)を求めた。各階層の摂取量分布を別紙 2 に示した。なお、閉経の年齢に個人差があることから、50～59 歳の女性を閉経前女性及び閉経後女性の両方に分類している。

これによると、大豆イソフラボン摂取の中央値、95 パーセンタイル値[c]は閉経前女性ではそれぞれ 16 mg/日、64 mg/日、閉経後女性においてはそれぞれ 22 mg/日、74 mg/日、男性ではそれぞれ 18 mg/日、76 mg/日である(表 2、別紙 2)。

なお、1975 年(昭和 50 年)から 2002 年(平成 14 年)の国民栄養調査結果によると、大豆食品の 1 日当たりの摂取量は、63.2～70.2g の範囲で推移しており、大豆食品からの大豆イソフラボンの摂取量に大きな変化はないものと考えられる。

---

c)パーセンタイル値：計測値を小さい順に並べたときに、計測値の個数が任意のパーセントの位置にある測定値。例)1000 個の測定値における 10 パーセンタイル値とは、計測値の小さい方から 10%(100 番目)に位置する計測値をさす。

表 2　平成 14 年国民栄養調査結果より試算した、1 日当たりの大豆イソフラボンアグリコン摂取量(換算値)[d)]

(大豆イソフラボンアグリコン摂取量(換算値)mg/日/人)

	中央値 (50 パーセンタイル値)	95 パーセンタイル値
閉経前女性 (15～59 歳)	16	64
閉経後女性 (50 歳以上)	22	74
男性 (15 歳以上)	18	76
総数	18	70

3.3 その他

日本人(成人)の食生活において摂取される大豆食品の大豆イソフラボン摂取量について、幾つかの文献報告がある。

- 日本(東海地方)において行われた、男女 1,232 名(男性 886 名：54.4±7.7 歳、女性 346 名：57.8±4.8 歳)を対象とした 1 日間の食事調査、及び男女 88 名(男性 46 名：52.5±4.5 歳、女性 42 名：49.8±8.6 歳)を対象とした合計 16 日間の食事調査によると、ゲニステインとダイゼインの合計摂取量の中央値はそれぞれ 31.7 mg、24.4 mg/日、75 パーセンタイル値はそれぞれ 51.4 mg/日、31.6 mg/日であった[28)]。
- 日本(東海地方)における、マーケットバスケット方式により作製した食事試料から分析された大豆イソフラボン含有量を用いて算出した大豆イソフラボン平均摂取量は 22.2 mg/日(大豆イソフラボンアグリコン換算)であった[29)]。
- 日本 5 地域における農家女性 1,528 名を対象とした食事調査によると、ダイゼインとゲニステインの合計摂取量の 90 パーセンタイル値は 75.8 mg/日、95 パーセンタイル値は 91.3 mg/日であると算出された[30)]。

  日本(東北地方)における女性 50 名(32～68 歳)を対象にした 3 日間の食事調査によると、ダイゼインとゲニステインの合計摂取量は平均 39.5 mg/日(7.8～87.7 mg/日) であった[31)]。

---

d)国民栄養調査食品群別表の大豆・加工品(大豆(全粒)・加工品、豆腐、油揚げ類、納豆、その他の大豆加工品)、及び調味料のうち味噌、しょうゆに含まれる大豆イソフラボンアグリコン(換算値)の合計

- 北日本における、主に農業に従事する女性115名(29～78歳)を対象にした3日間の食事調査によると、ダイゼインとゲニステインの合計摂取量は平均47.2 mg/日(12.0～118.9 mg/日)であった。また、この集団のうち6名(5.2%)においては100 mg/日を超えていた[32]。

その他、乳幼児期や学童期においても、大豆および大豆食品は植物性たん白質の供給源の一つとされている。一方、米国では50年以上にわたり大豆調整乳が摂取されていると報告されている。

4 大豆イソフラボンに関する試験報告

本項において、試験報告等の記述中の大豆イソフラボン摂取量の数値において、*印は配糖体・アグリコンの別が不明、その他断りのないものについてはアグリコン量として示している。

4.1 体内動態に関する報告

4.1.1 動物試験

ラットを用いた幾つかの試験で、大豆イソフラボンの代謝物の動態等が確認されており、最大90%程度存在するグルクロン酸抱合体画分は生物学的に不活性であり、遊離画分や硫酸抱合体画分は通常生物学的に活性であるとされている[11]。

また、大豆イソフラボンの供給源によっては、血中移行や雌の発情周期に及ぼす影響の程度が異なるとの報告もある。

- ラットに大豆イソフラボン配糖体を単回経口投与し、血液、尿、及び糞便中のダイゼイン、ゲニステイン、及びそれぞれの代謝物であるイコール、4-エチルフェノールについて測定したところ、血清中のダイゼインは摂取後約2時間でピークを示し、その濃度はゲニステインの約2倍であったが、その後減少し、15時間後における両者の濃度に差はなかった。ダイゼインの尿中排泄は摂取後48時間で摂取量の約17%、ゲニステインは約12%であった。また、ダイゼインの約5%はイコールとして、ゲニステインの約42%は4-エチルフェノールとして排泄された。摂取後48時間までにおける糞便への排泄はダイゼイン2.3%、ゲニステイン3.4%であり、ラットにおける大豆イソフラボンの生物学的利用はゲニステインよりもダイゼインが大きいとされている[12]。
- 離乳後ラットへの大豆イソフラボンの16週間の混餌投与により、成長に及ぼす影響が検討された。大豆イソフラボンの供給源として乳児用大豆調整乳または大豆抽出物が用いられた。大豆イソフラボンの血中濃度は用量依存的に増加したが、

その代謝は乳児用大豆調整乳の方が低かった。雌ラットの発情周期も用量に依存して延長したが、乳児用大豆調整乳の方がより短かったとされている。これらのことから、大豆イソフラボンの影響は、その供給源によって若干異なる可能性があると考察されている[13]。

- 新生児期(生後1～5日)にゲニステインを皮下投与された雌雄マウスにおける血中の薬物動態を、ラットやヒトと比較している。平均アグリコン画分は経胎盤及び授乳により暴露されたラット胎児又は新生児と類似していた。また、半減期はそれらのラットの3～7倍、ヒト成人の2～3倍長かった。これらの結果は、低い抱合能が新生児期におけるエストロゲン作用を規定する要因であることを示している[121]。
- ダイゼインは消化管でラクターゼフロリジン加水分解酵素(lactase phlorizin hydrolase)によって糖部が除去され吸収される。このことがラットにおける抱合体摂取後の速やかな体内移行の原因の一つと考えられる[134]。

4.1.2 ヒト試験及び観察研究等

日本人の健常成人男女、閉経前・後の女性、又は米国人等における、大豆イソフラボンの動態について、幾つかの報告がされている。

大豆イソフラボンのヒト体内動態は、摂取させたイソフラボンの形態(食品の形態)による差や、尿中の大豆イソフラボン排泄量には数倍から数十倍の個人差が認められ、また、ダイゼインの代謝物であるイコールやo-DMAではさらに個人差が大きく、ピーク時の尿中イコール排泄量に1500倍以上の個人差が認められているとする文献もあり[25]、人種による差及び個人の差などの可能性が推察される。

- 乳児の未発達の腸内細菌叢が、大豆イソフラボン配糖体及びグルクロン酸抱合体を加水分解できないため、大豆イソフラボンの吸収と排泄は成人とは異なる[11]。
- 女性68名(18～43歳、アジア人女性35名、白人女性33名)に豆乳粉を摂取させ、GTT(Gut transit time)と、大豆イソフラボンの生体内利用率との関係を調査した報告によると、アジア人女性のうち、糞便中へのゲニステイン排泄量の少ない被験者のGTTは40±8時間であり、尿中へのゲニステイン排泄率は11±2.7%であった。一方アジア人女性のうち、糞便へのゲニステイン排泄量の多い被験者ではGTTはより長く(63±5時間)、尿中への排泄率は少なかった(4.0±1.7%)。

  また白人女性のGTT(84±5時間)は、アジア人女性(56±6時間)よりも長く、ゲニステインの尿中への排泄率は、アジア人女性のうち糞便中への排泄量の多い被験者と同程度であった。これらのことから、GTTが早く、糞便中へのイソフラボン排泄量の少ない被験者は、より大豆イソフラボンの生体内利用率（循環血流中への移行率）が高いものと考察されている[15]。
- 男女各4名(31～58歳、日本人)に大豆イソフラボン含有錠(0.11mmol：配糖体50

mg/日及びアグリコン 30 mg/日)を摂取させたところ、ダイゼイン及びゲニステインの血中移行速度はアグリコン摂取では 2 時間、配糖体摂取では 4 時間で最高血中濃度に達し、その濃度はアグリコン摂取時が配糖体摂取時より 2 倍以上高かった。両摂取時ともに血中のゲニステイン濃度はダイゼインを上回っていた。また、血中からの大豆イソフラボンの消失は、アグリコン摂取時の方が速やかであった[16]。

- 男女各 4 名(38～57 歳、日本人)に大豆イソフラボン含有錠(1.7mmol : 配糖体 760 mg/日及びアグリコン 450 mg/日)を摂取させたところ、ダイゼイン及びゲニステインの血中移行速度はアグリコン摂取時において 4 時間、配糖体摂取時ではダイゼインは 4 時間、ゲニステインは 6 時間で最高血中濃度に達し、その濃度はアグリコン摂取時が配糖体摂取時より 5 倍以上高かった。アグリコン摂取時の血中の大豆イソフラボンは配糖体摂取時に比較して、消失が早く、摂取 24 時間後においては配糖体摂取時の濃度と同程度まで低下した[16]。
- 男性 7 名、女性 6 名(30.9±4.2 歳、日本人)に大豆イソフラボンアグリコン含有錠菓(30 mg/日)を 2 週間摂取させたところ、試験期間中の血中のダイゼイン及びゲニステインの濃度は摂取前に比べ有意に上昇したが、摂取終了後 1 週間には摂取前の濃度域に低下した[17]。
- 日本(東北地方)における食事調査(女性 106 名)によると、ダイゼインとゲニステインの合計摂取量の平均値は約 0.18mmol/日(47 mg/日)であり、最高値は 0.45mmol/日(119 mg/日)であった。血中の大豆イソフラボン濃度は平均値でダイゼイン 0.11 μmol/L、ゲニステイン 0.31 μmol/L、最高値ではそれぞれ 1.77 μmol/L、2.46 μmol/L であった[18]。
- 女性 10 名(閉経前女性 5 名、閉経後女性 5 名)に大豆イソフラボンアグリコンと配糖体をアグリコン換算で同等量添加した味噌を、それぞれ単回摂取させる二重盲検クロスオーバー試験を行い、摂取後 24 時間までの血中の大豆イソフラボン濃度を測定したところ、アグリコン摂取群の血中濃度が配糖体摂取群の血中濃度より高くなることはなかった[19]。
- 男性 8 名(38～55 歳、日本人)に大豆イソフラボン含有錠(1.3mmol/日 : 配糖体 130 mg/日及びアグリコン 80 mg/日)をそれぞれ 4 週間摂取させたところ、試験期間中の血中のダイゼイン及びゲニステインの濃度はアグリコン摂取期間では配糖体摂取期間より 2 倍以上高く、その濃度は摂取期間中一定レベルで推移した[16]。
- 閉経後女性 33 名(53.8±2.9 歳、日本人)に、大豆イソフラボン配糖体含有錠(アグリコン換算 47 mg/日)を 6 ヶ月間摂取させたところ、6 ヵ月後の血中ダイゼイン、ゲニステイン及びグリシテイン濃度はそれぞれ 0.89±0.84 μmol/L、0.34±0.30 μmol/L、0.17±0.156 μmol/L であり、ダイゼインとグリシテインの濃度は、試験開始時に比べ有意に上昇した[122]。
- 閉経前女性 5 名(29～48 歳)及び閉経後女性 5 名(49～56 歳)(それぞれ人種不明、但し米国における試験)に、炒り大豆(15、30、60 mg/日)を摂取させ、その後の血

中及び尿中のダイゼイン、ゲニステイン及びイコールを測定したところ、大豆イソフラボンの薬物動態に閉経前後の差は認められなかった。尿中のダイゼイン、ゲニステイン濃度は、大豆イソフラボン摂取量の増加に伴って上昇したが、摂取量に占める排泄割合は低下した。また、尿中へのイコール排泄はダイゼイン及びゲニステインに遅れて確認された[20]。

- 女性 15 名(46±6 歳、1 名の脱落例を除く、米国人)に大豆イソフラボン含有錠(約 0.11mmol/L:配糖体 48 mg及びアグリコン 30 mg)を摂取させた後の、ダイゼイン、ゲニステイン及びイコールの血中移行を調べたところ、ゲニステインに、配糖体とアグリコンとの差は認められなかった。ダイゼインではアグリコン摂取時の最高血中濃度及び AUC[e)]が高く推移した。イコールの AUC は配糖体摂取後により高く推移した[21]。
- 男性 6 名(21～48 歳、白人 5 名、アジア人 1 名)に、大豆粉を溶かした飲料(6.3 μmol/kg 体重(約 1.6 mg/kg 体重)を摂取させた後の血中及び尿中のダイゼイン、ゲニステインを測定したところ、血中濃度は緩やかに上昇し、そのピーク到達時間はダイゼインで 7.42±0.74 時間、最高濃度は 3.14±0.36 μmol/L であり、ゲニステインは 8.42±0.69 時間、4.09±0.94 μmol/L であった。ダイゼインの尿中への排泄はゲニステインより多いが、両者の AUC 比率は、試験食の含有比率と同程度であり、ダイゼインとゲニステインの生物学的利用能は似ているとされている[22]。
- 閉経前女性 8 名(33±6.1 歳、コーカシアン 6 名、アフリカ系アメリカ人 2 名)に豆乳(大豆イソフラボンアグリコン 158 mg/日)及び対照食(大豆イソフラボンを除去した豆乳)を 1 月経周期摂取させるクロスオーバー試験により、17β-エストラジオール代謝物の尿中排泄量を調べた。その結果、試験食摂取により尿中の 2-ヒドロキシエストロンは対照食摂取時に比べ 47%増加(P=0.03)した。一方 16α-ヒドロキシエストロンの排泄量に差は認められなかった。このことから、内因性エストロゲンの代謝亢進が示唆されている[23]。
- 閉経後女性 6 名(55.5±5 歳、ヨーロッパ人)に、大豆イソフラボンアグリコン及び配糖体を含む飲料(それぞれ大豆イソフラボンアグリコンとして 1 mg/kg 体重/日)を摂取させるランダム化二重盲検クロスオーバー試験を行ったところ、血漿及び尿における大豆イソフラボンの薬物動態に、アグリコンと配糖体の差はなく、生物学的利用能に差はないと考察されている[24]。
- 閉経前女性(21 名、18～53 歳)、閉経後女性(17 名、48～69 歳)、男性(21 名、18～55 歳)に、豆乳、大豆抽出たん白質、あるいはテンペ(それぞれ 0.44 mg/kg 体重に相当)を摂取させるランダム化クロスオーバー試験を行ったところ、血清イソフラボン濃度は試験食摂取後に上昇し、ゲニステインの濃度はダイゼイン濃度を上回っていた。また、ダイゼインの最大血中濃度は女性の方が高かった。アグリコ

---

e)AUC : Area under the curve: 血中薬物濃度-時間曲線下面積、生体内利用率を示す

ンが多く含まれるとされるテンペの摂取においては、大豆抽出たん白質に比べ、大豆イソフラボンの最大血中濃度が高く推移した。豆乳の摂取では、大豆イソフラボンはより早く代謝され、より早く最大血中濃度に達したことから、摂取する食物の形態により大豆イソフラボンの動態が異なることが示唆される。[136]

- 大豆イソフラボンを摂取した後 3～4.5 時間時点の血清中の大豆イソフラボンの様態については、ゲニステイン由来のものでは 50～90%程度がグルクロン酸抱合体、5～20%程度が硫酸抱合体、10～25%程度がアグリコンとして存在する。ダイゼイン由来のものでは 30～60%程度がグルクロン酸抱合体、25%程度が硫酸抱合体、20%前後がアグリコンとして存在すると報告されている[4)5)6)]。

これらの試験報告について検討した結果、大豆イソフラボンの薬物動態には閉経前後で差は認められないこと、新生児では抱合能が低く排出半減期が長いことが動物実験で示唆されている。大豆イソフラボンを食物から摂取した場合と配糖体を錠剤として摂取した場合（アグリコンで等量）を比較すると、ゲニステインの血中濃度に差はないが、イコールの前駆体であるダイゼインは後者の方が高い。

以上のことから、経口摂取した大豆イソフラボン配糖体、アグリコン共に、体内に比較的効率的に吸収されると考えられる。但し、脱抱合能には、人種間での違いも予想される。

4.2 安全性についての試験報告

4.2.1 動物試験

主にエストロゲン活性の高いゲニステインについて、マウス、ラット、サル等の経口・皮下投与試験により、（1）エストロゲン活性を測定するバイオアッセイ（子宮肥大試験など）において、測定される種々の化学物質中の一検体として、または（2）妊娠動物に投与する試験系によって、妊娠動物や胎児に対する影響、もしくは新生児に投与することによる影響等について検討されている。これらの試験においては、（1）では子宮重量の増加を来たし、エストロゲン作用陽性との判定を受け、（2）では母動物のみならず子動物の生殖機能の異常等が認められた。

動物試験の結果について、投与時期(動物の週齢)･投与量等と認められた症状、無影響量等から、ヒトの場合の影響への外挿性、あるいは蓋然性について検討した。

- マウス新生児へのゲニステインの皮下投与(50 mg/kg/日)は、生後 5 日目で子宮重量の有意な増加を引き起こし、また 18 ヶ月後には全例において卵管上皮の異常増殖、黄体の消失が認められた。また、子宮においては複雑型子宮内膜増殖症(47%)、異型子宮内膜増殖症(5%)、扁平上皮化生(64%)、子宮腺がん(35%)が観察された。他方対照群においては、子宮腺筋症(6%)、複雑型子宮内膜増殖症(19%)

が観察された。卵巣におけるのう胞は両群共に同程度観察された[34]。

- マウス新生児への生後 1～5 日目のゲニステインの皮下投与(0.5、5、50 mg/kg/日)により、膣開口日について対照群と比較して有意な差は観察されなかったが、用量及び週齢に従い重症度の増大を伴う、異常な発情周期の延長をもたらした。また、2、4、6 ヶ月齢時点の雌マウスの生存出産児数は、ゲニステインの用量増加、及び時間経過と共に減少した。6 ヶ月齢における生存出産児率は、対照群を 100%とした場合、ゲニステイン 0.5、5、50 mg/kg/日を投与されたマウスではそれぞれ 60%、40%、0%であった。2 ヶ月齢時点においては、50 mg/kg/日投与群の 60%以上で着床痕からは受胎可能であったが、妊娠の維持は不可能であった[123]。
- マウス新生児への生後 1～5 日目のゲニステインの皮下投与（50 mg/kg/日）により、卵巣の分化に与える影響を調べたところ、実験群の卵胞においては、一つの卵を保持する卵胞が少なく、また、顆粒細胞に包まれていない原始細胞の割合が高かった。卵母細胞間橋は、対照群では生後 2 日までに消失するのに対し、実験群においては生後 4 日目でも残っていた。また、皮質索が分断される時期に生存する卵の数が増大しており、アポトーシスを示す卵は少なかった。これらのことから、成熟の過程におけるゲニステイン暴露は、皮質索の分断の阻害、及びアポトーシスの減衰によって卵巣分化に変化をもたらすことを示唆している[124]。
- ゲニステインの混餌投与(5、25、100、250、625、1250ppm)による妊娠ラット、及び子ラットへの影響を調べたところ、妊娠ラットの出産前の体重及び摂餌量、生後 50 日目の子ラットの体重は、対照群と比較して有意に減少していた(1250ppm)。子ラットにおいては、雄の前立腺腹側葉の重量の減少、雌雄における脳下垂体の相対重量の上昇が観察された(1250ppm)。また、病理組織学検査において乳腺の導管及び腺房の過形成（雌 250～1250ppm、雄 25ppm 以上)、膣上皮の異常な成熟過程(雌 625、1250ppm)、及び異常な卵胞腔を伴う卵胞(雌 1250ppm)、精細管における異常もしくは遅れた精子形成(雄 1250ppm)が観察された。精巣上体における精子の減少がみられたが(雄 625、1250ppm)、精巣の精子細胞数と、精巣上体の精子数に対照群と比べて有意な差異は認められなかった。また腎臓の鉱質沈着(石灰化)の発生率の増加が認められた(雌雄 250ppm 以上)。これらの症状はエストロゲン活性による作用と一致したものであると考察されている[125]。
- 妊娠ラットにゲニステイン(5～300 mg/kg/日)を妊娠・授乳期を通じて摂取させたところ、雄の子供のテストステロンの減少、精巣発達の遅れ、生殖機能の異常が認められた[35]。
- 妊娠しているアカゲザルにゲニステイン(8 mg/kg/日)を 7 週間摂取させたところ、妊娠中の母体の体重増加、出産時の胎児、胎盤の重量に対照群との差はなかった。母体、胎児、子宮静脈及び子宮・卵巣静脈の E2 濃度は、対照群と比べ有意に高かったが、プロゲステロン濃度に影響はなかった[36]。

- 出生後 4～45 日の間に大豆調整乳(1.6～3.5 mg/kg/日*)または牛乳を与えられたマーモセットの双生児の雄ペアにおいて、摂取終了時の精巣重量に差はなかった。大豆調整乳の摂取により、テストステロンの上昇抑制が認められ、血漿のテストステロン濃度は減少した。また、セルトリ細胞や生殖細胞の数に一貫性のある差は認められなかったが、ライディヒ細胞数は平均 74%増加した[37]。
- ラット新生児(生後 1～5 日)へのイコールの皮下投与(1000μg/日)により、生後 5 日目の子宮の乾燥重量が増加した。生後 1～5 日のイコール 100μg/日の投与により生後 20 及び 25 日目、生後 1～10 日のイコール 100μg/日の投与では生後 15 日目の子宮重量が対照群に比べ有意に減少したが、ER レベルに影響を及ぼさなかった。また生後 10～14 日にイコールを 10、100、1000μg/日投与したところ、子宮重量の増加や上皮の異常発達を伴わない、子宮における腺の減少が認められた[38]。
- 未成熟な雌ラット(生後 18～20 日)へのゲニステイン 20～500 mg/kg/日、6～8 週齢で卵巣を摘出した成熟ラット(8～10 週齢)への 60～300 mg/kg/日の 3 日間の強制経口投与により、子宮肥大が確認されている。また、未成熟ラット及び卵巣摘出後の成熟ラットへの 35 mg/kg/日の皮下投与 3 日間により観察された子宮重量の増加は、未成熟ラットにおいて顕著であったとされている[10)39)40)]。
- 雌雄ラットに、大豆発酵抽出物(約 8、56、400 mg/kg/日)を 90 日間経口投与したところ、雄の 56、400 mg/kg 投与群及び雌の 400 mg/kg 投与群において体重低下がみられた。また、病理組織学的所見において、雄の 56、400 mg/kg 投与群で腎臓石灰沈着が、400 mg/kg 投与群では、前立腺における腺腔内の分泌液減少、上皮細胞の分泌液亢進、腺上皮過形成、及びのう胞が観察された[42]。
- 卵巣摘出骨粗しょう症モデルマウスへの、ゲニステイン(0.7～5 mg/日)の 2 週間の皮下投与試験により、子宮肥大及び骨量減少抑制を起こすゲニステインの ED_{50}(50%影響量)は、それぞれ 3 mg/日、0.29 mg/日であり、子宮と骨ではイソフラボンに対する感受性が 10 倍程度異なると考察されている[14]。

動物試験の結果について、投与時期(動物の週齢)・投与量等と認められた症状、無影響量等を整理し、検討した結果、妊娠動物を用いた試験において、高濃度暴露による母動物及び胎児への健康影響(リスク)の可能性が示唆された。また、子動物あるいは成熟動物においても雌雄共に影響が観察されている。

4.2.2 ヒト試験及び観察研究等

ヒトを対象とした試験及び観察研究等について、性別・年齢階層別に分類したグループごとに、大豆イソフラボンの摂取による健康影響について、安全性評価に関わるこれまでの科学的知見を整理した。

4.2.2.1 閉経前女性

閉経前の女性が大豆イソフラボンを摂取した場合について、次に示すとおり、主に、月経周期の延長、血清中ホルモン濃度の変化等が数多く報告されている。

なお、一般的に、閉経前の女性では、月経周期に応じた血清ホルモン値の変動幅が大きく、また、試験結果で観察されたような月経周期やホルモン値の変動が及ぼす健康影響については、十分に解明されていない。

- 閉経前女性(20～29歳、人種不明、但し米国における試験)に、大豆たん白質(14.4 mg/日：6名、28.1 mg/日：6名)、味噌(25 mg/日：3名；3名の脱落例を除く)、及び大豆イソフラボンを除去した試験食(5名)を1月経周期摂取させたところ、大豆たん白質から28.1 mg/日を摂取した場合、試験前に比べ卵胞期は有意に延長し(P<0.01)、卵胞期のE2濃度は有意に上昇した(P<0.05)。また排卵期のLH(黄体ホルモン)及びFSH(卵胞刺激ホルモン)は有意に低下した(それぞれP<0.05、P<0.01)。味噌の摂取により月経周期日数及び卵胞期の期間は延長したものの、被験者数が少なく有意な差は認められなかった。しかし、プロゲステロンのピークに遅れが認められた。その他の性ホルモン値に各試験食摂取前後における有意な変動はみられなかった[44]。
- 閉経前女性42名(年齢不明、但し学生を対象とした試験、日本人)を、大豆を含む日常の食生活(約10 mg/日)に加え大豆イソフラボン含有錠剤(20、40 mg/日：19名、50 mg/日：3名)を1月経周期摂取する群、または対照群(日常の食生活を継続、20名)に分け、大豆イソフラボンの及ぼす影響を検討したところ、摂取群の内20、40 mg/日摂取群では試験前と比べ20 mg/日摂取群の半数、40 mg/日摂取群の70～75%の被験者で月経周期が延長した。50 mg/日摂取群においては、1名が月経周期の短縮、他の2名においては延長した[45]。
- 閉経前女性20名(21～44歳、非アジア人及びアジア人各10名)に大豆食品3種(非アジア人：28 mg/日、アジア人：36 mg/日)を3月経周期摂取させたところ、試験前に比べアジア人女性では黄体期のE2濃度が有意に低下した(P=0.005)。非アジア人女性では卵胞期、黄体期ともにSHBG(性ホルモン結合グロブリン)濃度の有意な上昇(それぞれP=0.009、P=0.05)、が認められた。一方、月経周期、プロゲステロン濃度に有意な変動は認められなかった[46]。
- 閉経前女性14名(29～50歳、白人)に、大豆たん白質によりゲニステイン(37.4 mg/日*)を6月経周期摂取させ、Nipple Aspiration Fluid (NAF：乳頭吸引分泌物)の採取および分析を行ったところ、非大豆たん白質摂取期に比べ、試験食摂取期ではNAFの増量が認められ、NAF中のGCDFP-15(Gross Cystic Disease Fluid Protein-15：乳がんに特異的とされる腫瘍マーカー)の平均濃度は低下したが2名の被験者においては明確な増加がみられた。NAFの細胞診における過形成性