

現在、「骨中のカルシウムの維持に役立つ」として、有効性が認められ、厚生労働省より認可を受けている特定保健用食品の大豆イソフラボンの量は、配糖体として 40 mg/日、大豆イソフラボンアグリコン換算値では 25 mg/日である。

特定保健用食品としての大豆イソフラボンの安全な一日上乗せ摂取量の上限値 30 mg/日(大豆イソフラボンアグリコン(換算値))は、現時点において示唆される有効性、及び安全性両面を満たす値であると考えられる。

## 6.2 大豆イソフラボンの安全な摂取目安量の設定の検証

### 6.2.1 閉経前女性、閉経後女性及び男性

3.2 平成 14 年国民栄養調査に基づく大豆イソフラボン摂取量(試算)において明らかになった、一般の大豆食品中からの大豆イソフラボンの一日摂取量(表 2 の中央値：16～22 mg/日、以下、日常摂取量という。)と、6.1 大豆イソフラボンの安全な上限摂取目安量の設定で求めた大豆イソフラボン一日摂取目安量の上限値、及び特定保健用食品としての大豆イソフラボンの一日上乗せ摂取量の上限値を基に、以下のとおり確認した。

閉経前女性

$$16 \text{ mg/日} + 30 \text{ mg/日} = 46 \text{ mg/日} < 70 \sim 75 \text{ mg/日}$$

閉経後女性

$$22 \text{ mg/日} + 30 \text{ mg/日} = 52 \text{ mg/日} < 70 \sim 75 \text{ mg/日}$$

男性

$$18 \text{ mg/日} + 30 \text{ mg/日} = 48 \text{ mg/日} < 70 \sim 75 \text{ mg/日}$$

このことより、閉経前女性、閉経後女性及び男性のいずれにおいても、大豆イソフラボンを大豆食品から日常摂取量(16～22 mg/日)を毎日摂取している人については、大豆イソフラボンを特定保健用食品として 30 mg/日を摂取しても、本書の 6.1.4.1 で求めた大豆イソフラボンの安全な一日摂取目安量の上限値 70～75 mg/日を超えない。

また、閉経前女性、閉経後女性及び男性のいずれにおいても、大豆イソフラボンを大豆食品から 40～45 mg/日(総数：80～85 パーセントイル値相当、閉経前女性：83～87 パーセントイル値相当、閉経後女性：73～80 パーセントイル値相当、男性：78～83 パーセントイル値相当)を毎日摂取している人については、特定保健用食品として 30 mg/日相当の大豆イソフラボンを摂取することにより、大豆イソフラボンの安全な一日摂取目安量の上限値を超えることはない、と考えられる。

### 6.2.2 妊婦(妊娠の可能性のある方を含む)、胎児、乳幼児及び小児

妊婦(妊娠の可能性のある方を含む)、胎児、乳幼児及び小児については、十分なヒト試験のデータがなかったことから、動物試験の結果も考慮し、健康影響の可能性を推察した。

#### 6.2.2.1 妊婦(妊娠の可能性のある方を含む) 及び胎児

現在までに入手したデータからは、妊娠動物を用いた試験において、高濃度暴露による健康影響(リスク)の可能性が懸念されている。また、ゲニステイン等が臍帯を通じて胎児の血中に移行していることは文献報告等により明確とされている。これらの作用に閾値が存在するか否か等は、現在も専門家による議論が行われている。

従って、ヒト胎児における暴露の程度や、その結果、将来的にどのような健康影響が胎児に生じる可能性があるかについては、現時点で科学的に明らかにされていないことから、動物実験等をもとに考察した。

本書の 4.2.1 動物試験(安全性に関する試験報告)において、妊娠動物に対する大豆イソフラボンの高濃度暴露により、胎児の生殖機能への影響等を示唆する報告があった。

また、本書の 2.3.2 にあるとおり、大豆イソフラボンを含むフラボノイドに関しては、トポイソメラーゼ II 阻害作用を持つことから、*MLL* 遺伝子の異常を生じさせる可能性が報告されている。

本書は大豆イソフラボンの ER を介した作用に関する評価を行ったものであるが、胎児に関しては、大豆イソフラボンを摂取することの有益性が見出せず、有害性が最優先されるべきとの認識の下、子宮胎内におけるこれらの物質への暴露による胎児への影響(*MLL* 遺伝子関与の白血病)も考慮すべきと判断した。

#### 6.2.2.2 乳幼児及び小児

乳糖不耐症などの乳幼児が対象とされる乳幼児用大豆調整乳は、日本国内外において長い食経験があり、また、それを踏まえた有害性に関する調査研究が多く報告されている。その中には軽度のホルモン作用を示唆する報告もあれば、乳幼児の特殊性として、大豆イソフラボンの抱合体比率が高い可能性や、排泄能が高いなどの仮説を提唱するものがある。ただし、乳糖不耐症の乳幼児への大豆調整乳の投与は、医師の指示により行われており、適切に管理されているものとする。

本書の 4.2.1 動物試験(安全性に関する試験報告)において、新生児動物または未成熟動物に対する大豆イソフラボンの高濃度暴露により、生殖機能への影響等を示唆する報告があった。

小児については、現在までに入手したデータでは、医薬品として用いられるホルモ

ン剤(エストロゲン)に関する骨端閉鎖、性的早熟等の知見は得られている。

これらを総合すると、乳幼児及び小児における大豆イソフラボンの摂取による生体への影響について、安全性上の量的な目安を科学的に判断することはできなかった。

### 6.2.3 イコール産生能について

大豆イソフラボン摂取後のイコール産生については大きな個人差があり、6~7割のヒトでは検出されないという報告がある。

イコール産生者に関するデータは限られており、本書において腸管内でイコールの産生が可能である者を区別して考慮することはできなかったことから、今回、検討された集団も何割かのイコール非産生者が含まれた条件での結果であると考えられる。

イコールに関しては、ヒト乳がん細胞移植実験系において、その発育を促進しなかったとの報告<sup>138)</sup>もあるが、2.3.1にあるとおりイコールのERへの結合能の高さを鑑みると、仮にイコール産生者のみを対象に検討した場合には、より少量の大豆イソフラボン摂取により同等の結果が得られる可能性も考えられる。よって、これらの者が継続して多量に摂取することは、イコール非産生者に比し、リスク要因となる可能性が高くなることは否定できないと考えられる。

## 7 安全性評価の結果

### 7.1 閉経前女性、閉経後女性及び男性

日常の食生活において、大豆イソフラボンを大豆食品から日常摂取量(16~22 mg/日)を毎日摂取している閉経前・閉経後の女性、及び男性については、日常の食生活に加えて、特定保健用食品により摂取する大豆イソフラボンの摂取量が、大豆イソフラボンアグリコンとして30 mg/日の範囲に収まるように適切にコントロールを行うことができるのであれば、安全性上の問題はないものと考えられる。

また、日常の食生活において、平成14年国民栄養調査の結果による80~85パーセンタイル値相当量(40~45 mg/日)を超える量の大豆イソフラボンを大豆食品から毎日摂取している閉経前・閉経後の女性、及び男性については、特定保健用食品として30 mg/日相当の大豆イソフラボンを摂取することにより、大豆イソフラボンの安全な一日摂取目安量の上限值70~75 mg/日を超えることになるが、そもそも、日常の食生活において、80~85パーセンタイル値相当量を超える大豆イソフラボンを大豆食品から既に摂取している人は、特定保健用食品として30 mg/日相当の大豆イソフラボンを摂取したほうが良いという根拠はないと考えられる。

### 7.2 妊婦(妊娠の可能性のある方を含む)、胎児、乳幼児及び小児

#### 7.2.1 妊婦(妊娠の可能性のある方を含む) 及び胎児

胎児は自らその摂取をコントロールできないため、妊婦(妊娠の可能性のある方を含む)が対象となる。

6.2.2.1 に示すとおり、動物試験において妊娠動物に対する大豆イソフラボンの高濃度暴露により、胎児の生殖機能への影響等を示唆する報告があったが、ヒトのデータから、どの程度の量の大豆イソフラボンの摂取であれば安全性上の問題があるか否か判断する事はできず、特定保健用食品により追加摂取をする場合の安全性は、現時点で科学的に判断することはできなかった。

しかし、妊婦(妊娠の可能性のある方を含む)が、大豆イソフラボンを追加摂取することに関する有益性を見出せないこと及び大豆イソフラボンを含むフラボノイドの有するトポイソメラーゼⅡ阻害作用を鑑みると、妊婦(妊娠の可能性のある方を含む)が、特定保健用食品として大豆イソフラボンを日常的な食生活に上乗せして摂取することは、推奨できない。

## 7.2.2 乳幼児及び小児

6.2.2.2 に示すとおり、動物試験において新生児動物または未成熟動物に対する大豆イソフラボンの高濃度暴露により、生殖機能への影響等を示唆する報告があったが、ヒトのデータから、どの程度の量の大豆イソフラボンの摂取であれば安全性上の問題があるか否か、科学的に判断することはできなかった。

しかし、動物実験において、新生児動物または未成熟動物に対する大豆イソフラボンの高濃度暴露により、生殖機能への影響等を示唆する報告があること、及び大豆イソフラボンが ER を介する作用を持つことを考慮すると、生殖機能が未発達な乳幼児及び小児に対して、特定保健用食品として大豆イソフラボンを日常的な食生活に上乗せして摂取することは、安全性が明確でないかぎり、推奨できないと考えられる。

## 8 まとめ

### 8.1 閉経前女性、閉経後女性及び男性について

#### 8.1.1 大豆イソフラボンの安全な一日摂取目安量の上限值

##### ① 食経験に基づく設定

日本人が長年に渡り摂取している大豆食品の大豆イソフラボンの摂取量により、明らかな健康被害は報告されていないことから、その量は概ね安全であると考えられる。そこで、平成 14 年国民栄養調査から試算した、大豆食品からの大豆イソフラボン摂取量の 95 パーセンタイル値 70 mg/日(64~76 mg/日：アグリコン換算値)を食経験に基づく、現時点におけるヒトの安全な摂取目安量の上限值とする。

##### ② ヒト臨床研究に基づく設定

海外(イタリア)において、閉経後女性を対象に大豆イソフラボン錠剤を 150 mg/日、5年間、摂取し続けた試験において、子宮内膜増殖症の発症が摂取群で有意に高かったことから、大豆イソフラボン 150 mg/日はヒトにおける健康被害の発現が懸念される「影響量」と考えられる。摂取対象者が閉経後女性のみであることや個人差等を考慮し、150 mg/日の2分の1、大豆イソフラボンアグリコンとして 75 mg/日をヒト臨床試験に基づく、現時点におけるヒトの安全な摂取目安量の上限值とする。

上記①及び②から、現時点における大豆イソフラボンの安全な一日摂取目安量の上限值は、大豆イソフラボンアグリコンとして 70~75 mg/日とする。

### 8.1.2 特定保健用食品としての大豆イソフラボンの安全な一日上乗せ摂取量の上限值

閉経前女性を対象に、大豆イソフラボン(豆乳、大豆たん白質、錠剤等)を摂取した臨床試験(13報)から、データが揃っている4報告(5試験)を選択し、大豆イソフラボンの摂取によりみられた血清 E2 濃度及び月経周期への影響を指標に、大豆イソフラボンの摂取量との関連を検討した。その結果、大豆イソフラボンを 57.3 mg/日及び 147 mg/日摂取した試験において、血清 E2 濃度の低下と月経周期の延長が併せて見られることから、より小さな摂取量である大豆イソフラボン 57.3 mg/日を、上乗せして摂取する場合の最低影響量とした。試験設計の差や個人差等を考慮し、57.3 mg/日の2分の1、大豆イソフラボンアグリコンとしておおよそ 30 mg/日を閉経前女性における、特定保健用食品としての大豆イソフラボンの安全な一日上乗せ摂取量の上限值として設定する。

閉経後女性及び男性の日常の食生活に上乗せして摂取する量の上限值については、検討できる報告がないが、閉経後女性の感受性が閉経前女性に比べて低くはないこと、男性の感受性が大きく女性と異なる必然性が見出されないことから、閉経前女性の結果を外挿し、大豆イソフラボンアグリコンとして 30 mg/日とする。

## 8.2 妊婦、胎児、乳幼児及び小児について

妊婦、胎児(妊婦が対象)、乳幼児及び小児において、ヒト試験及び動物試験のデータから安全な摂取量を設定できなかったが、妊婦及び胎児においては、動物実験において有害作用が報告されていること、大豆イソフラボンのトポイソメラーゼⅡ阻害作用を鑑みると、特定保健用食品として日常的な食生活に上乗せして摂取することは、推奨できない、とした。

乳幼児及び小児については、その生殖機能が未発達であることを考慮すると、特定保健用食品として日常的な食生活に上乗せして摂取することは、推奨できない、とした。

## 9 おわりに

大豆は植物性たん白質、カルシウム等の栄養素に富む食品であり、大豆からたん白質を摂取する日本の食事形態は、主に畜産品をたん白質源とする欧米型の食事形態に比べ、脂質やカロリー摂取が低く、健康的とされている。

なお、大豆イソフラボンアグリコンの一日摂取目安量の上限値、70~75 mg/日は、この量を毎日欠かさず長期間摂取する場合の平均値としての上限値であること、また、大豆食品からの摂取量がこの上限値を超えることにより、直ちに、健康被害に結びつくというものではないことを強調しておく。

今回の大豆イソフラボンを含む特定保健用食品の安全性評価においては、これまでの長い食経験を有する大豆あるいは大豆食品そのものの安全性を問題としているのではなく、特定保健用食品として、大豆イソフラボンを通常の食生活に上乗せして摂取する場合の安全性を検討した。

また、設定された一日摂取目安量及び特定保健用食品としての一日上乗せ摂取量についても、この量を毎日欠かさず長期間摂取する場合の平均値としての上限値であること、その上で、今までに収集、検討し得た試験報告等に基づく現時点での値であり、以下の情報等が入手できなかったことから、より安全性を見込んだ慎重な値となっていることに、留意する必要がある。

- ・ 大量の大豆イソフラボン強化食品を摂取する群に基づく摂取基準設定可能な調査
- ・ 安全性の観点からの大豆イソフラボン摂取に関する長期疫学的調査
- ・ ハイリスクグループ（胎児、妊婦、乳幼児、小児、がん患者等）を考慮した調査

大豆食品の摂取量を簡単に測定する指標として大豆イソフラボン摂取量を便宜的に用い、その量について健康増進の論議がなされる場合がある。しかし、大豆食品をたん白質源として摂取する日本人の食事の有効性は、大豆イソフラボンその物だけで論じられるものではない。即ち、科学的に大豆イソフラボンその物だけを摂取すれば有効なのか、大豆食品丸ごとの摂取が重要なのか、さらには大豆食品をたん白質源として摂取する日本食文化様式が総体として有効なのか、といった問題は未だに不明である。最近の日本人に対する疫学研究では、大豆食品の摂取量を4つに分けた場合に、少ない群から多い群に向かって乳がんリスクが減少することが示されている<sup>94)</sup>。

大豆イソフラボン等の植物エストロゲンの生体作用については、現在も研究が進められている分野である。従って今後、新たな情報が得られると考えられることから、

これらを注視するとともに、新たな知見等が得られた場合には、再度、評価を行い、有効性および安全性の観点から適正な範囲を明らかにする必要があると考える。

## (引用文献)

- 1) Rowland I, Faughnan M, Hoey L, Wahala K, Williamson G, Cassidy A. Bioavailability of phyto-oestrogens. *Br. J. Nutr.* (2003)89: S45-58.
- 2) Barnes S, Sfakianos J, Coward L, Kirk M. Soy isoflavonoids and cancer prevention. Underlying biochemical and pharmacological issues. *Adv. Exp. Med. Biol.* (1996)401: 87-100.
- 3) Turner NJ, Tech BSc, Thomson BM, Hons BSc, Shaw IC. Bioactive isoflavones in functional foods: The importance of gut microflora on bioavailability. *Nutr. Rev.* (2003)61: 204-13.
- 4) Doerge RD, Chang CH, Churchwell MI, Holder CL. Analysis of soy isoflavone conjugation in vitro and in human blood using liquid chromatography-mass spectrometry. *Drug Metab. Dispos.* (2000)28: 298-307.
- 5) Ahang Y, Hendrich S, Murphy PA. Glucuronides are the main isoflavone metabolites in women. *J.Nutr.*(2003)133: 399-404.
- 6) Shelnutt SR, Cimino CO, Wiggins PA, Ronis MJJ, Badger TM. Pharmacokinetics of the glucuronide and sulfate conjugates of genistein and daidzein in men and women after consumption of a soy beverage. *Am.J.Clin.Nutr.* (2002)76: 588-94.
- 7) Gilman AG, Hardman JG, Limbird LE. Pharmacological basis of therapeutics. Tenth edition(2001):2047.
- 8) 関沢純, 大屋幸江. 植物エストロゲン物質の日本人の健康への定量的リスク・ベネフィット解析. *日本リスク研究学会誌*(1999) 11: 75-82.
- 9) Kuiper GG, Lemmen JG, Carlsson B, Corton JC, Safe SH, van der Saag PT, van der Burg B, Gustafsson JA, Interaction of estrogenic chemicals and phytoestrogens with estrogen receptor  $\beta$ . *Endocrinology*(1998)139: 4252-4263.
- 10) Kanno J, Onyon L, Peddada S, Ashby J, Jacob E, Owens W. The OECD program to validate the rat uterotrophic bioassay. Phase2 Dose-Response Studies. *Environ. Health Perspect.* (2003) 111: 1530-1549.
- 11) Munro IC, Harwood M, Hlywka JJ, Stephen AM, Doull J, Flamm WG, Adlercreutz H. Soy isoflavones: A safety review. *Nutr. Rev.* (2003) 61: 1-33.
- 12) King RA. Daidzein conjugates are more bioavailable than genistein conjugates in rats. *Am.J.Clin.Nutr.* (1998)68: 1496s-1499s.
- 13) Final report Technical discussion on the health and safety aspects of the Government of Canada action plan.(2002): 28.
- 14) Ishimi Y, Arai N, Wang X, Wu J, Umegaki K, Miyaura C, Takeda A, Ikegami S, Difference in effective dosage of genistein on bone and uterus in ovariectomized mice. *Biochem. Biophys. Res. Commun* (2000)274: 697-701.
- 15) Zheng Y, Hu J, Murphy PA, Alekel DL, Franke WD, Hendrich S. Rapid gut transit



- time and slow fecal isoflavone disappearance phenotype are associated with greater genistein bioavailability in women. *J.Nutr.* (2003)133: 3110-3116.
- 16) Izumi T, Piskula MK, Osawa S, Obata A, Tobe K, Saito M, Kataoka S, Kubota Y, Kikuchi M. Isoflavone aglycones are absorbed faster and in higher amounts than their glucosides in humans. *J.Nutr.*(2000)130: 1695-1699.
  - 17) 関本幸代, 澄川一英, 武田英二. 健常者に対するカルシウム・イソフラボン含有錠剤を大量摂取した時の安全性の検討. *健康・栄養食品研究*(2004)7: 11-20.
  - 18) 家森幸男, 太田静行, 渡辺昌. 大豆イソフラボン. *幸書房*(2001)55-57.
  - 19) 40~60歳の女性についてイソフラボン強化味噌摂取による血中イソフラボン濃度の経時変化の確認試験: *社内報告書*(2004)
  - 20) Setchel KDR, Brown NM, Desai PB, Zimmer-Nechimias L, Wolfe B, Jakate AS, Creutzinger V, Heubi JE. Bioavailability, disposition, and dose-response effects of soy isoflavones when consumed by healthy women at physiologically typical. *J.Nutr.* (2003)133: 1027-35.
  - 21) Zubik L, Meydani M. Bioavailability of soybean isoflavones from aglycone and glucoside forms in American women. *Am.J.Clin.Nutr.* (2003) 77: 1459-65.
  - 22) King RA, Bursill DB. Plasma and urinary kinetics of the isoflavones daidzein and genistein after a single soy meal in humans; *Am.J.Clin.Nutr.*(1998) 67: 867-72.
  - 23) Lu LW, Cree M, Josyula S, Nagamani M, Grady JJ, Anderson KE. Increased urinary excretion of 2-hydroxyestrone but not 16 $\alpha$ -hydroxyestrone in premenopausal women during a soya diet containing isoflavones. *Cancer Research* (2000) 60: 1299-1305.
  - 24) Richele M, Pridmore-Merten S, Bodenstab S, Enslin M, Offord EA. Hydrolysis of isoflavone glycosides to aglycones by beta-glycosidase does not alter plasma and urine isoflavone pharmacokinetics in postmenopausal women. *J.Nutr.* (2002)132: 2587-92.
  - 25) 平山和宏. 大豆イソフラボン類の代謝と腸内フローラ. *腸内細菌学会誌*(2005)19: 17-23
  - 26) 健康・栄養情報研究会. 国民栄養の現状. 平成 14 年厚生労働省国民栄養調査結果. 第一出版 (2004)
  - 27) 厚生科学研究(生活安全総合研究事業)食品中の植物エストロゲンに関する調査研究 (1998)
  - 28) Wakai K, Egami I, Kato K, Kawamura T, Tamakoshi A, Lin Y, Nakayama T, Wada M, Ohno Y. Dietary intake and sources of isoflavones among Japanese. *Nutr. Cancer* (1999)33: 139-45
  - 29) 宮崎仁志, 阿部政夫, 寺田久屋, 田村征男, 宮部正樹, 名古屋市における日常食中のイソフラボン類の一日摂取量, *名古屋市衛研報*(2001) 47: 25-28.
  - 30) 厚生科学研究(生活安全総合研究事業)より計算
  - 31) Kimira M, Arai Y, Shimoi K, Watanabe S. Japanese intake of flavonoids and

- isoflavonoids from foods. *J. Epidemiol.* (1998) 8: 168-75.
- 32) Arai Y, Watanabe S, Kimira M, Shimoi K, Mochizuki R, Kinase N. Dietary intakes of flavonols, flavones and isoflavones by Japanese women and the inverse correlation between quercetin intake and plasma LDL cholesterol concentration. *J. Nutr.* (2000) 130: 2243-50.
  - 34) Newbold RR, Banks EP, Bullock B, Jefferson WN. Uterine adenocarcinoma in mice treated neonatally with genistein: *Cancer Res.* (2001) 61: 4325-8.
  - 35) Wisniewski AB, Klein SL, Lakshmanan Y, Gearhart JP. Exposure to genistein during gestation and lactation demasculinizes the reproductive system in rats. *J. Urol.*(2003) 169: 1582-1586
  - 36) Harrison RM, Phillippi PP, Swan KF, Henson MC. Effect of genistein on steroid hormone production in the pregnant rhesus monkey. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* (1999) 222: 78-84.
  - 37) Committee on Toxicity. Phytoestrogens and health. Food standard agency (2003)
  - 38) Medlock KL, Branham WS, Sheehan DM. The effects of Phytoestrogens on neonatal rat uterine growth and development. *P.S.E.B.M.* (1995) 208: 307-13.
  - 39) Kanno J, Onyon L, Haseman J, Fenner-Crisp P, Ashby J, Owens W. The OECD program to validate the rat uterotrophic bioassay to screen compounds for in vivo estrogenic responses: phase1. *Environ. Health Perspec.* (2001) 109: 785- 794.
  - 40) Kanno J, Onyon L, Peddada S, Ashby J, Jacob E, Owens W. The OECD program to validate the rat uterotrophic bioassay. Phase2 Coded Single-Dose Studies; *Environ. Health Perspect.* (2003)111: 1550-1558
  - 41) Allred CD, Allred KF, Ju YH, Clausen LM, Doerge DR, Schantz SL, Korol DL, Wallig MA, Helferich WG. Dietary genistein results in larger MNU-induced, estrogen-dependent mammary tumors following ovariectomy of Sprague-Dawley rats. *Carcinogenesis* (2004)25: 211-218.
  - 42) Sato T, Yamakoshi J, Saito M, Kikuchi M. Acute and Subchronic Toxicity studies of fermented soybean extract by Oral Administration in F344 Rats. *Oyo Yakuri/ Pharmacometrics*(2002 )63:105-118.
  - 44) Cassidy A, Bingham S, Setchell K. Biological effects of isoflavones in young women: importance of the chemical composition of soyabean products. *Br. J. Nutr.* (1995) 74: 587-601.
  - 45) Watanabe S, Terashima K, Sato Y, Arai S, Eboshida A. Effects of isoflavone supplement on healthy women. *Bio Factors.* (2000) 12: 233-41.
  - 46) Wu AH, Stanczyk FZ, Hendrich S, Murphy PA, Zhang C, Wan P, Pike MC.: Effects of soy foods on ovarian function in premenopausal women. *Br. J. Cancer* (2000)82: 1879-86.

- 48) Petrakis NL, Barnes S, King EB, Lowenstein J, Wiencke J, Lee MM, Miike R, Kirk M, Coward L. Stimulatory influence of soy protein isolate on breast secretion in pre- and postmenopausal women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* (1996) 5: 785-94
- 49) Martini MC, Dancisak BB, Haggans CJ, Thomas W, Slavin JL. Effects of soy intake on sex hormone metabolism in premenopausal women. *Nutr. Cancer* (1999)34: 133-9.
- 50) McMichael-Phillips DF, Harding C, Morton M, Roberts SA, Howell A, Potten CS, Bundred NJ. Effects of soy-protein supplementation on epithelial proliferation in the histologically normal human breast. *Am. J. Clin. Nutr.* (1998) 68: 1431S-1435S.
- 51) Hargreaves DF, Potten CS, Harding C, Shaw LE, Morton MS, Roberts SA, Howell A, Bundred NJ. Two-week dietary soy supplementation has an estrogenic effect on normal premenopausal breast. *J. Clin. Endocrinol Metab.* (1999)84 :4017-24.
- 52) Maskarinec G, Franke AA, Williams AE, Hebshi S, Oshiro C, Murphy S, Stanczyk FZ. Effects of a 2-year randomized soy intervention on sex hormone levels in premenopausal women. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* (2004)13: 1736-44
- 53) Duncan AM, Merz BE, Xu X, Nagel TC, Phipps WR, Kurzer MS. Soy isoflavones exert modest hormonal effects in premenopausal women. *J. Clin. Endocrinol Metab.* (1999) 84: 192-7.
- 54) Lu LJ, Anderson KE, Grady JJ, Kohen F, Nagamani M. Decreased ovarian hormones during a soya diet: implications for breast cancer prevention. *Cancer Res.*(2000)60: 4112-21
- 55) Nagata C, Takatsuka N, Inaba S, Kawakami N, Shimizu H. Effect of soymilk consumption on serum estrogen concentrations in premenopausal Japanese women. *J. Natl. Cancer Inst.* (1998) 90: 1830-5.
- 56) Maskarinec G, Williams AE, Carlin L. Mammographic densities in a one-year isoflavone intervention. *Eur. J. Cancer Prev* (2003)12: 165-9.
- 57) Lu LJ, Anderson KE, Grady JJ, Nagamani M. Effects of soya consumption for one month on steroid hormones in premenopausal women : implications for breast cancer risk reduction. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* (1996) 5: 63-70.
- 58) Persky VW, Turyk ME, Wang L, Freels S, Chatterton R Jr, Barnes S, Erdman J Jr, Sepkovic DW, Bradlow HL, Potter S. Effect of soy protein on endogenous hormones in postmenopausal women. *Am.J Clin.Nutr.* (2002) 75: 145-53. Erratum in: *Am.J. Clin.Nutr.* (2002)76: 695.
- 59) Sammartino A, Di Carlo C, Mandato VD, Bifulco G, Di Stefano M, Nappi C. Effects of genistein on the endometrium: ultrasonographic evaluation. *Gynecol Endocrinol.* (2003) 17: 45-9.
- 60) Duncan AM, Underhill KE, Xu X, Lavalleur J, Phipps WR, Kurzer MS. Modest

- hormonal effects of soy isoflavones in postmenopausal women. *J. Clin. Endocrinol Metab.* (1999)84: 3479-84. Erratum in: *J. Clin. Endocrinol Metab.* (2000) 85: 448.
- 61) Scambia G, Mango D, Signorile PG, Angeli RA, Palena C, Gallo D, Bombardelli E, Morazzoni P, Riva A, Mancuso S. Clinical effects of a standardized soy extract in postmenopausal women: a pilot study. *Menopause* (2000) 7: 105-11.
  - 62) Murkies AL, Lombard C, Strauss BJ, Wilcox G, Burger HG, Morton MS. Dietary flour supplementation decreases post-menopausal hot flushes: effect of soy and wheat. *Maturitas.* (1995) 21: 189-95.
  - 63) Albertazzi P, Pansini F, Bonaccorsi G, Zanotti L, Forini E, De Aloysio D. The effect of dietary soy supplementation on hot flushes. *Obstet Gynecol.* (1998) 91: 6-11. Erratum in: *Obstet Gynecol* (2001)98: 702.
  - 64) Crisafulli A, Marini H, Bitto A, Altavilla D, Squadrito G, Romeo A, Adamo EB, Marini R, D'Anna R, Corrado F, Bartolone S, Frisina N, Squadrito F. : Effects of genistein on hot flushes in early postmenopausal women: a randomized, double-blind EPT and placebo-controlled study. *Menopause.* (2004) 11: 400-404.
  - 65) Penotti M, Fabio E, Modena AB, Rinaldi M, Omodei U, Viganò P. Effect of soy-derived isoflavones on hot flushes, endometrial thickness, and the pulsatility index of the uterine and cerebral arteries. *Fertil. Steril.* (2003) 79: 1112-7.
  - 66) Pino AM, Valladares LE, Palma MA, Mancilla AM, Yanez M, Albala C. Dietary isoflavones affect sex hormone-binding globulin levels in postmenopausal women. *J. Clin. Endocrinol Metab.* (2000) 85: 2797-800.
  - 67) Bruce B, Messina M, Spiller GA. Isoflavone supplements do not affect thyroid function in iodine-replete postmenopausal women. *J. Med. Food.* (2003)6: 309-16.
  - 68) Baird DD, Umbach DM, Lansdell L, Hughes CL, Setchell KD, Weinberg CR, Haney AF, Wilcox AJ, Mclachlan JA. Dietary intervention study to assess estrogenicity of dietary soy among postmenopausal women, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* (1995)80: 1685 -90.
  - 69) Steinberg FM, Guthrie NL, Villablanca AC, Kumar K, Murray MJ. Soy protein with isoflavones has favorable effects on endothelial function that are independent of lipid and antioxidant effects in healthy postmenopausal women. *Am. J. Clin. Nutr.* (2003) 78: 123-30
  - 70) Kritz-Silverstein D, Von Muhlen D, Barrett-Connor E, Bressel MA. Isoflavones and cognitive function in older women: the Soy and Postmenopausal Health In Aging (SOPHIA) Study. *Menopause.* (2003) 10: 196-202.
  - 71) Teede HJ, Dalais FS, McGrath BP. Dietary soy containing phytoestrogens does not have detectable estrogenic effects on hepatic protein synthesis in postmenopausal women. *Am.J.Clin.Nutr.* (2004) 79: 396-401.