

## 14章 ヒトの健康と植物エストロゲン

Herman Adlercreutz

University of Helsinki and Folkhälsan Center, Helsinki, Finland

### はじめに

西欧型の食事が、西ヨーロッパ、アメリカ、カナダの、さらには現在では多くの東欧諸国の慢性あるいは退行変性疾患の主な原因であるとする説を支持する疫学研究、あるいは移民研究が、最近の20~30年間に数多く発表されている(Dunn, 1975; Trowell and Burkitt, 1981; Reddy and Cohen, 1986a, 1986b; Rose et al., 1986; Stanford et al., 1995; Griffiths et al., 1996)。ホルモン依存性がん、結腸がん、冠動脈疾患などがそのおもなものである。乳がん、結腸がん、前立腺がんの発生率は、フィンランドや地中海沿岸地域、とくに東部および北部では、西ヨーロッパや北米より低い、日本や中国などのアジアの国より高く、少なくともその原因の一部は食事であるといつてよい(Teppo et al., 1980; Reddy et al., 1985, 1987; Rose et al., 1986; Pukkala et al., 1987; Adlercreutz, 1990b; Rose, 1992; Minami et al., 1993; Kliewer and Smith, 1995; Tominaga and Kuroishi, 1995; Willett et al., 1995; Griffiths et al., 1996)。疫学研究および動物実験の結果、上記疾患の発生率に高脂肪低繊維の食事が大きく寄与していることが判明した。しかし、乳がんについてはその結論が疑問視されている(Willett et al., 1992)。どちらの立場に立つにしても、がんおよび冠動脈疾患の高発症率に関して、高脂肪低繊維食以外の原因についても考慮する必要があると思われる。

これらの疾患が、すべて性ホルモンおよびその代謝に程度の差はあるものの、関わっている事実から、発展途上国あるいはアジアの国々の菜食あるいは半菜食に比べて、西欧型の食事がホルモン生成、代謝、あるいは細胞レベルの作用をなんらかの生化学的機序で変化させているのではないかとの仮説がたてられる(Adlercreutz et al., 1982a, 1984, 1990b, 1991d, 1995c; Griffiths et al., 1996)。ヒトの体液中の、ステロイドと類似の分子量や構造を持つ植物由来のリグナンやイソフラボノイドの検出や同定によって、これらはステロイドホルモンの代謝や活性の重要な調整役であるかもしれないという考えが浮かんだ(Adlercreutz et al., 1982a, 1986c; Setchell et al., 1984; Adlercreutz, 1984, 1988a, 1990b; Bannwart et al., 1984a; Setchell and Adlercreutz, 1988)。哺乳類リグナン(Setchell and Adlercreutz,

1979; Setchell et al., 1980a,c; Adlercreutz et al., 1982a)は以前には知られていなかった化合物であるが、これらのイソフラボノイド類は、いわゆる植物エストロゲンのなかでもっとも重要なグループで、獣医学の分野ではよく知られていた(Price and Fenwick, 1985)。

しかし、獣医学の分野では重要であるにもかかわらず、イソフラボノイドのヒトへの病原性(Lindner, 1976)あるいは有効性に関する役割についての証拠はなかった。哺乳類リグナンが発見されてすぐ後に、両ジフェノール基はその類似する構造から呼応して重要な作用をしていることがわかった。事実、リグナンは、性ホルモン代謝や生物学的作用に影響を及ぼすだけでなく、細胞間・ステロイド代謝酵素、タンパク質合成、成長因子作用、悪性細胞増殖、血管新生、カルシウム輸送、 $Na^+/K^+$ ATPアーゼ、血管平滑筋細胞、脂質酸化、細胞分化に影響を及ぼすことがわかり、がん、あるいは冠動脈疾患などの退行性疾患の予防に効果がある化合物としての役割を果たす強力な候補とされている。

リグナンおよびイソフラボノイドについての文献は多く、それにつれてがんを含む西欧型疾患の予防のためとして、イソフラボノイドやリグナンを含む食物の生産や摂取も増えつつけている。これらの化合物がヒトの健康に果たす役割について信頼の置ける研究調査が必要であろう。しかし、ヒトの健康へ植物エストロゲンが及ぼす意味について理解するためには、これらの化合物のヒトでの生理および代謝を理解する必要がある。この章ではこれらについて考察する(参考文献として以下も挙げられる: Setchell and Adlercreutz, 1988; Adlercreutz, 1990, 1995c; Messina et al., 1994a,b; Clarkson et al., 1995a; Adlercreutz et al., 1995a; Knight and Eden, 1995; Griffiths et al., 1996)。

## 植物エストロゲンの定義

植物エストロゲンは、植物に由来するエストロゲン活性を持つ化合物と定義される。300種以上の植物がエストロゲン活性を持つが(Bradbury and White, 1954; Farnsworth et al., 1975)、ステロイドエストロゲンを含むものもあり(Labov, 1977)、私見ではこれらを植物エストロゲンに入れてはならないと考える。植物由来のエストロゲン活性を持つステロイドは、ヒトの尿に含まれているもの(エストロン、エストラジオール、エストリオール)と同一である。動物やヒトはエストロゲン活性を持つ植物全種類の半分以下しか摂取していない。植物由来の非ステロイド化合物で、エストロゲン活性を有するものの数は、常に増えつつけており、現在知られている限りで40種類を超えている。その多くはヒトが摂取しないという実際的な理由か

ら除外し、ここでは、植物エストロゲンとして、イソフラボノイド類のホルモノネチン、ダイゼイン、ビオカニン A、ゲニステイン、これらの配糖体、その他の抱合物、哺乳類での代謝物、および coumestane coumestrol を取り上げて考察する。以前は、カビが生じた穀物(Price and Fenwick, 1985)と関連するある種のエストロゲン(zearalenone, resorcyclic acid lactone)も含まれていたが、それらは菌類エストロゲン(fungal estrogen)と定義されるべきである。菌類エストロゲンをここで取り上げないのは、それらは食物に通常は存在しないからである。外因性の環境エストロゲンもここでは考察しない。多くの一般向けの出版物が、ヒトが摂取する食物に存在する植物エストロゲンと、これらの環境エストロゲンとを比較して取り上げているが、そのようなことはしてはならない。その他の二つのイソフラボン、pratensin、および prunetin は存在が限られ、ヒトへの作用が未知であるので、ここでは取り上げない。生物学的に強い作用をもつ miroestrol(Labov, 1977)もここでは取り上げない。

哺乳類リグナンは弱いエストロゲン活性を示し(Jordan et al., 1985; Welshons et al., 1987)、ラットの尿サイトゾルと弱い結合を示すため(J. Clark and H. Adlercreutz, 未発表)、植物エストロゲンに含めるべきと考える。最近、カルコン(chalcone)、flavonone、flavonol の一部はエストロゲン受容体と結合し、エストラジオールと競合し(Miksicek, 1993,1995)、エストロゲン反応を生じさせることがわかった。故に、これらの化合物も植物エストロゲンに含めるべきである。しかし、哺乳類の組織体でのこれらの存在について実際上なにもわかっていないので、ここでは考察しない。 $\beta$ -シトステロールも弱いエストロゲン活性を有するが、無視してよいような微量しか摂取されないので(Salen et al., 1970)、ここでは考察しない。

## 食物およびヒト体内のリグナンおよびイソフラボノイド：存在と代謝

### 種々の食物中の植物エストロゲン濃度

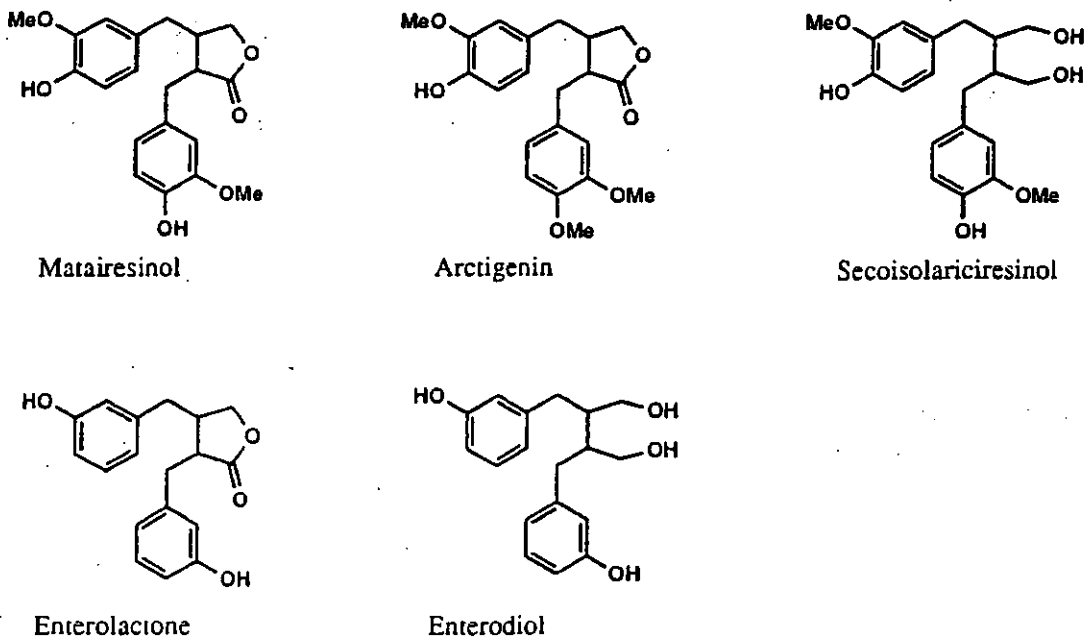
#### リグナン

亜麻仁は、食物のなかでリグナンをもっとも多く含んでいる。亜麻仁、および chapparal 中のリグナンを、配糖体の弱酸加水分解後に高性能液体クロマトグラフィー(HPLC)で測定した。亜麻仁 100g 中 secoisolariciresinol が 80mg 含まれており(Obermeyer et al., 1993,1995)(構造については図 1 参照)、亜麻仁粗挽き粉をラットに与えた後の尿中へのリグナン排泄に匹敵する(Axelsson et al., 1982a)。Thompson ら(1991)はガスクロマトグラフィー(GC)の間接法を使用して、糞便細菌

と食物の培養からエンテロラクトンおよび enterodiol の生成を分析評価し、亜麻仁粗挽き粉および亜麻仁粉から、secoisolariciresinol をそれぞれ 67.5 mg/100g、および 52.7mg/100g 得た。かれらはその後、カナダの同地域に生育する亜麻仁の変種は、25.8mg ~ 72.9mg/100g のリグナンを含有することを報告している (Thompson, 1995a)。さらにかれらは、そのほかの多くの食物についての値も報告している(一部は比較のため表 1 に示した)。

われわれもかれらの方法を用いてみたが、リグナン前駆体のエンテロラクトンおよび enterodiol への変換のために使用した糞便細菌が、これらの哺乳類リグナンを大量に含有していたため、信頼できる結果が得られなかった。その上、変換は定量的ではなかった。Thompson らの研究(1991)では、種々の食物試料の培養後得た値から細菌のバックグラウンド値を除いていなかった。この方法のさらなる問題点は、糞便抽出物中の enterodiol の GC ピークに、しばしば未知の化合物が含まれ、GC 測定値がこのリグナンに特異的でないことであった。この未知の化合物が、他の生物学的試料においても、blind detection system を使う方法による enterodiol 検定を妨げると思われる。この問題を解決しようとするわれわれの研究室での試みは成功しなかった。しかし、Thompson らの方法(1991)には、われわれの方法よりいくらか優れた点があると思われる。われわれは、穀類が腸内細菌によってエンテロラクトンに変換される未知の前駆体を含んでいることを発見したが、このような化合物は現在のところ Thompson らの方法(1991)と同じように、細菌による間接的な方法でエンテロラクトンに変換することによってしか測定できない(以下参照)。

図 1 リグナンの構造



粗挽き粉・(小麦)粉・大豆製品中のすべての重要な植物エストロゲンを同時に検定する新しい方法が最近開発され(Mazur et al., 1996)、同位体希釈ガスクロマトグラフィー/質量分析法の選択的イオンモニタリング(ID-GC-MS-SIM)によって大豆粗挽き粉から *secoisolariciresinol* が、亜麻仁から *matairesinol* が検出された(表 1)。これらの化合物の濃度は、おもな植物エストロゲンに比較して低く、質量スペクトルは得られなかった。われわれは、間接あるいは直接法を用いた他の研究者の結果(Axelsson et al., 1982a; Thompson et al., 1991; Obermeyer et al., 1993, 1995)に比較して、亜麻仁から 4.5~5 倍の *secoisolariciresinol* を検出した。ほかの銘柄の亜麻仁では異なった結果が得られるかもしれないが、われわれの加水分解法が配糖体からリグナンのアグリコンをより効果的に遊離するからと思われる。その他の理由として、われわれは、他の方法では測定されていない *secoisolariciresinol* の乾燥 *anhydrosecoisolariciresinol* 生成物を測定できることがあげられる。*matairesinol* を検出できたのは、GC あるいは HPLC 法ではなく、より感度のよい検出システム(GC-MS)を用いた結果であると思われる。表 1 は、この方法によって得られた種々の食物試料の値と文献にある値とを比較して示した。

Thompson 研究室が間接法で得た値は、全般的にわれわれの値より極めて高い。*secoisolariciresinol* および *matairesinol* 含量を測定したパンを一定量摂取すると、尿に予想以上の哺乳類リグナン代謝物が排泄されることをわれわれは発見した(下記参照)。細菌は、穀物中の測定可能な基質以外の基質も利用してエンテロラクトンおよび *enterodiol* を生成することができると思われる。この事実が大きく関与しているとすれば、研究室間の結果の相違も説明がつくと思われる。哺乳類リグナンのすべての前駆体を明らかにするにはまだ多くの研究が必要であろう。哺乳類リグナンは、おもに穀類、種子、果実、小果実(*berries*)、ある種の野菜などに由来すると思われる(Aldercreutz et al., 1987、および未発表データ)。われわれは、GC-MS 法を使用して、穀物中の植物リグナンは外側の繊維を含む層に局在しており、もっとも濃度が高いのは糊粉層で(Aldercreutz, 1990b; Hilsson et al., 1996)、フィチン、ポリフェノール、酵素抑制物質、その他通常抗栄養因子とみなされている化合物を含んでいることを突き止めた。この 1~3 細胞の厚さの層は繊維層に固く結合し、これらの抵抗が強い細胞からリグナン前駆体を遊離させるのは難しく、われわれが開発したかなり複雑な 3 段階の加水分解法が必要である(Mazur et al., 1996)。*secoisolariciresinol* はライムギではほかの部分にも少量存在すると思われる(Nilsson et al., 1996)。糊粉層は外側の繊維層と密接に結びついているため現代の製粉技術では取り除かれることが多く、若干の例外を除いて、消費用に市場に出る製品に糊粉層は存在しない。西欧ではとくに存在しないといえる。

表1 ガスクロマトグラフィー(GC)あるいはガスクロマトグラフィー/質量分析(GC-MS)法による分析で得た種々の粗挽き粉、種子、大豆の平均リグナン含量( $\mu\text{g}/100\text{g}$ 乾燥重量)<sup>a</sup>

Product analyzed	SECO	Matairesionol	Total	Enterolactone		Total	Ref. (Method)
				- after incubation with fecal bacteria	Enterodiol after incubation with fecal bacteria		
Flaxseed	369,900	1,087	371,000				Mazur et al., 1996 (GC-MS)
Flaxseed	81,700	0	81,700				Obermeyer et al., 1995 (HPLC-MS)
Flaxmeal				9,841	68,204	78,045	Thompson et al., 1991b (GC)
Flaxmeal	226,000	0	226,000				Obermeyer et al., 1995 (HPLC-MS)
Flaxseed, crushed and defatted	546,000	1,300	547,300				Mazur et al., 1996 (GC-MS)
Flaxseed flour				12,980	44,877	57,857	Thompson et al., 1991 (GC)
Soybean				767	188	955	Thompson et al., 1991 (GC)
Clover seed	13.2	0	13.2				Mazur et al., 1996 (GC-MS)
Sunflower seed				216	209	425	Thompson et al., 1991 (GC)
Sunflower seed	609.5	0	609.5				Mazur et al., 1996 (GC-MS)
Rapeseed				1,111	177	1,288	Thompson et al., 1991 (GC)
Poppy seed	14.0	12.1	26.1				Mazur et al., 1996 (GC-MS)
Caraway seed	220.7	5.7	226.4				Mazur et al., 1996 (GC-MS)
Wheat (whole-grain)				476	91	567	Thompson et al., 1991 (GC)
Wheat (whole-grain)	32.9	ur	32.9				Mazur et al., 1996 (GC-MS)
Wheat white meal	8.1	0	8.3				Mazur, 1996 (GC-MS)
Wheat bran				296	327	623	Thompson et al., 1991 (GC)

Wheat bran	98.3	0	98.3	279	99	378	Mazur et al. 1996 (GC-MS)
Oat (whole grain)				303	440	743	Thompson et al., 1991 (GC)
Oat bran	13.4	0.3	13.7				Thompson et al., 1991 (GC)
Oat meal	23.8	155	178.8				Mazur et al. 1996 (GC-MS)
Oat bran							Mazur et al. 1996 (GC-MS)
Barley (whole grain)				46	83	129	Thompson et al., 1991 (GC)
Barley (whole grain)	58.0	0	58.0				Mazur et al. 1996 (GC-MS)
Barley bran	62.6	0	62.6	276	158	434	Thompson et al., 1991 (GC)
Barley bran							Mazur et al. 1996 (GC-MS)
Rye meal (whole grain)				78	103	181	Thompson et al., 1991 (GC)
Rye meal (Amando, whole grain)	47.1	65.0	112.1				Nilsson et al., 1996 (GC-MS)
Rye bran (Amando)	132	167	299				Nilsson et al., 1996 (GC-MS)
Triticale (whole grain)	38.8	9.4	48.2				Mazur et al. 1996 (GC-MS)
Triticale meal (mean of four different brands)	21.4	10.7	32.1				Mazur et al. 1996 (GC-MS)

<sup>a</sup>Dry weight in all publications from L. Thompson's and H. Adlercreutz's laboratories.

SECO = Secoisolaricresinol; tr = traces.

表2 HPGCあるいはGC-MSaを用いて分析した種々の大豆製品の平均イソフラボノイド含量( $\mu\text{g/g}$ )

Product analyzed <sup>b</sup>	Genistin	Genistein	Total genistein	Daidzin	Daidzein	Total daidzein	Glycitin	Glycitein	Ref. (Method)
Soybeans, Weber	1024 $\pm$ 55	24 $\pm$ 0	1048	0	22 $\pm$ 11	22			Murphy, 1982 (HPLC)
Soybeans Armsoy	747 $\pm$ 18	40 $\pm$ 11		117 $\pm$ 15	1 $\pm$ 3	118			Murphy, 1982 (HPLC)
Soybean full-fat flakes	2041	44	2085	1185	20	1205	9 <sup>c</sup>	10	Eldridge and Kwolek, 1983 (HPLC)
Soybean meal (whole)		187	1000		145	706			Pettersson and Kiessling, 1984 (HPLC)
Soybean defatted flakes	1601 $\pm$ 196	51 $\pm$ 11	1652	200 $\pm$ 13	1 $\pm$ 1	201			Murphy, 1982 (HPLC)
Soybean defatted flakes	1885	44	1929	1140	25	1165	8 <sup>c</sup>	12	Eldridge and Kwolek, 1983 (HPLC)
Soybean flour (defatted)	1198	267	1465	617	328	945	129 <sup>c</sup>	10	Eldridge, 1982 (HPLC)
Soybean flour, (Soyolk)*	580-1540	40-460	770-1800	480-770	80-480	650-1140	60-220	0-30	Mazur et al., 1996 (GC-MS)
Soybean meal (defatted)		97 $\pm$ 11	753 $\pm$ 186		49 $\pm$ 2	616 $\pm$ 173			Pettersson and Kiessling, 1984 (HPLC)
Soy protein concentrate	688	96	784	302	112	414	78 <sup>c</sup>	12	Eldridge, 1982 (HPLC)
Soy protein concentrate range	40-1910	10-220	50-2130	30-760	20-200	60-870	10-220	0-40	
Soy flakes (defatted)	2150	67	2217	596	56	652			Seo and Morr, 1984 (HPLC)
	88	8		81	7				
Soy protein isolate, acid	300 $\pm$ 13	29 $\pm$ 8	329	10 $\pm$ 1	0	10			Murphy, 1982 (HPLC)
Soy protein isolate	654	150	804	206	138	344	40 <sup>c</sup>	18	Eldridge, 1982 (HPLC)
Soy protein isolate range	550-800	50-220	710-990	140-300	80-210	240-510			
Soy protein isolate	672 $\pm$ 42	103 $\pm$ 13	775	134 $\pm$ 19	56 $\pm$ 15	190			Seo & Morr, 1984 (HPLC)
Tofu brand F <sup>c</sup>	51 $\pm$ 3	54 $\pm$ 6	105	35 $\pm$ 4	47 $\pm$ 11	82			Murphy, 1982 (HPLC) 0
Tofu brand H <sup>c</sup>	75 $\pm$ 16	78 $\pm$ 16	153	35 $\pm$ 2	117 $\pm$ 13	152			Murphy, 1982 (HPLC)
Tofu, "Weber"	104 $\pm$ 4	29 $\pm$ 8	133	0	0	0			Murphy, 1982 (HPLC)
Kikkoman Firm tofu			213 $\pm$ 81			76 $\pm$ 27			Dwyer et al., 1994 (GC-MS)
Nasoya Soft-tofu			187 $\pm$ 7			73 $\pm$ 22			Dwyer et al., 1994 (GC-MS)
Hatcho Miso		145	145		137	137			Mazur et al., 1996 (GC-MS)



Soy-milk formula, (ProSobee)	21.8	17.1				Setchell and Welsh, 1987b (HPLC)		
Soy-milk formula (Isomil)	22.6	19.1				Setchell and Walsh, 1987b (HPLC)		
Soy drink, (First Alternative)	21 ± 1.1	7 ± 0.3				Dwyer et al., 1994 (GC-MS)		
Soy-milk formula (Jevity Isotonic)	3.1 ± 2.5	0.3 ± 0.3				Dwyer et al., 1994 (GC-MS)		
Soy sauce	0	0	0	0		Murphy, 1982 (HPLC)		
Soybean hulls <sup>d</sup>								
Amsoy variety	28	5	33	66	28	94	0 <sup>e</sup>	Eldridge and Kwolek, 1983 (HPLC)
Tiger variety	74	15	89	86	74	160	0 <sup>e</sup>	Kudou et al., 1991 (HPLC)
Suzuyutaka strain	20	10	30	20	0	20	0	
Soybean hypocotyl <sup>d</sup>								
Amsoy variety	53	247	300	10315	190	10505	6641 <sup>e</sup>	Eldridge and Kwolek, 1983 (HPLC)
Tiger variety	91	242	333	7599	140	7739	5888 <sup>e</sup>	Kudou et al., 1991 (HPLC)
Suzuyutaka strain <sup>f</sup>	2460	160	2620	8380	350	8730	10040 <sup>e</sup>	
Soybean cotyledon <sup>d</sup>								
Amsoy variety	1139	28	1167	375	14	389	17 <sup>e</sup>	Eldridge and Kwolek, 1983 (HPLC)
Tiger variety	2058	59	2117	1028	28	1056	16 <sup>e</sup>	
Suzuyutaka strain <sup>f</sup>	2100	140	2240	1450	110	1650	0 <sup>e</sup>	Kudou et al., 1991 (HPLC)

<sup>a</sup>In addition to the compounds shown, we also measured formononetin, biochanin A, and coumestrol in all samples. Coumestrol was not found in any of the foods.

<sup>b</sup>Authors' soy product name used.

<sup>c</sup>Glycitin-7β-glucoside.

<sup>d</sup>Soybeans contain about 6.3–8% hull, 2–2.2% hypocotyl, and 90–91.5% cotyledon.

<sup>e</sup>Also 0.3 μg of formononetin, 0.7 μg/g of biochanin A, and 1.3 μg/g of secosolaricresinol were found in this flour.

<sup>f</sup>In addition, 570 μg/g of 6"-O-acetyldaidzin and 390 μg/g of 6"-O-acetylgenistin.

<sup>g</sup>In addition, 80 μg/g of 6"-O-acetyldaidzin and 10 μg/g of 6"-O-acetylgenistin.

われわれの研究室の最近の分析で、小果実はリグナン含有量が多いことがわかった(～1500  $\mu$ g/100g 乾燥重量)(Aldercreutz et al., 1987、および未発表)。ニンニク(約 400  $\mu$ g/100g 乾燥重量)など一部の野菜は比較的多量のリグナンを含んでいる。

尿中の植物エストロゲンを測定した対照のしっかりした研究では(Kirkman et al., 1995)、男女の被験者が、大豆、カロテノイド(黄緑)野菜、アブラナ科野菜の3種の異なる食餌を摂った。カロテノイドおよびアブラナ科野菜の食餌は、基礎食に比較してリグナンの排泄量が多かった。女性は、男性に比べて、アブラナ科野菜の食餌で enterodiol を多く排泄し、すべての食餌でエンテロラクトンの排泄は男性より少なかった。他の同様の研究では、基礎食およびマメ科/ネギ属の食餌に比べて、野菜/果物の食餌で enterodiol の排泄が増加した(Hutchins et al., 1995)。

日本人では、大豆(ホール)の摂取量とリグナンの尿中排泄量が相関しており(Aldercreutz et al., 1991e)、少量の secoisolariciresinol の存在によるものと考えられる(表 2)。

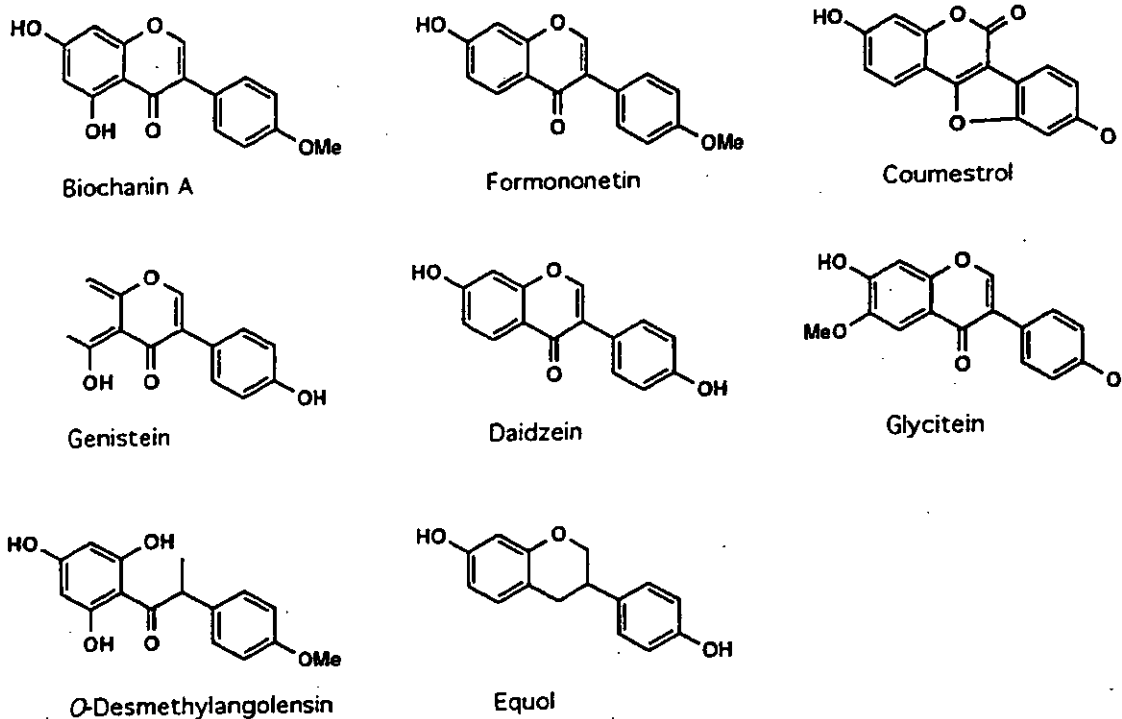
種々の食物のリグナン含量のデータベースを作成するために、われわれは分析を続けているので、1年以内にさらに多くのデータが得られると思われる。

#### イソフラボノイド

大豆が、ダイゼインおよびゲニステインの二つのイソフラボンの配糖体を極めて多量(1000～3000  $\mu$ g/gまで)に含んでいることは1931年以来よく知られている(Walz, 1931; Walter, 1941; Ahluwalia et al., 1953; Ohta et al., 1979; Ohta et al., 1980; Eldridge and Kwolek, 1983)。ずっと後に三つ目の化合物, glycitein がおもに配糖体(glycitin)として発見され(Naim et al., 1973)、確認された(Pratt and Birac, 1979; Kudou et al., 1991)(図 2)。これら3種の化合物は遊離した状態で少量存在する。発酵大豆は glycitein のカテコール変換産物である 6,7,4'-trihydroxyisoflavone を含んでいるようである(Gyoergy et al., 1964; Klus et al., 1993)。さらに大豆からは、イソフラボンクメストロール(isoflavon coumestrol)が少量(約 5  $\mu$ g/100g)検出されている(Lookhart et al., 1978)。しかし、われわれは、高感度の ID-GC-MS-SIM 法を用いても大豆粗挽き粉からクメストロールを検出できなかった。クメストロールは、大豆もやし(Murphy, 1982)に、さらに比較的大量にアルファルファおよびクローバもやし(Franke et al., 1994a)に存在しており、われわれは GC-MS で確認した。GC を用いて、クメストロールと同じ保持時間のピークを大豆を含む多くのマメ類で見ることができる。しかしその化合物はクメストロールではない。醤油はイソフラボン類を全く含んでいないが(Murphy, 1982)、リグナン前駆体であるコニフェリルアルコールを含有しており(Yokotsuka, 1986)、ごく少量の secoisolariciresinol を含

有していると思われる。ヘキサンを用いて大豆から油を抽出しても、イソフラボンやイソフラボングルコシドは除かれないことが知られている (Eldridge and Kwolek, 1983)。しかし、Franke ら(1994a)は、大豆粉製品をヘキサンで脱脂後 30~40%の減少を報告している。イソフラボンおよびその配糖体はヘキサンに不溶であるため、その理由の説明は難しい。

図 2 イソフラボノイド類およびクメストロールの構造



大豆のイソフラボノイド類はおもに配糖体として存在しているので、これらの抱合体の分離と検定のために開発された HPLC による方法で、種々の大豆製品のダイゼイン、ゲニステイン、glycitein の配糖体含量を測定した (Ohta et al., 1979; Farmakalidis and Murphy, 1985; Kudou et al., 1991; Coward et al., 1993; Wang and Murphy, 1994b)。以下の 9 種の異なるグルコシドを定量した：ダイゼイン、genistin、glycitein、6"-O-acyldaidzin、6"-O-acetylgenistin、6"-O-acetylglycitin、6"-O-malonyldaidzin、6"-O-malonylgenistin、6"-O-malonylglycitin (Wang and Murphy, 1994b)。これらすべての配糖体は容易に加水分解され、アグリコンが腸内で吸収されるため、ヒトが摂取する食物の有効性を評価するために個々に測定する必要はない。これらがそのように吸収されるかどうかは判明していないが、初期の抱合エストロゲンによる実験に基づくと、ありえないと思われる (Adlercreutz and

Martin, 1980)。一方、最近 quercetin(クエルセチン)配糖体はグルコースと結合する (coupled) と容易に吸収されると示唆された(Hollman et al., 1995)。この結果は確認が必要である。知られている限りでは、グリコシダーゼはヒトの臓器に存在せず、吸収された配糖体は血漿と尿に現れるはずだからである。

大豆製品と大豆の各部分中のおもなイソフラボノイド類の HPLC 検定による結果は表 2 に示した。イソフラボンには胚軸(胚芽)に集中し、大豆外皮の含量は低い(Eldridge and Kwolek, 1983; Kudou et al, 1991)。(大豆製品中のイソフラボノイド含量についてのさらなる情報は以下の出版物から得られる: Coward et al., 1993; Dwyer et al., 1994; Franke et al., 1994a; Wang and Murphy, 1994b)大豆種子のイソフラボノイド含有量は成長条件による変動がある。種子成長期の気温は大きく影響し(Tsukamoto et al, 1995)、イソフラボノイド配糖体に種子の遺伝子、収穫年、生育地域による明らかな影響がある(Wang and Murphy, 1994a)。総イソフラボノイド含量には 3 倍の開きがあった。地域差より収穫年による差が大きかった。

イソフラボノイド類が大量に含まれているものとして、他にはクローバ、クローバ種子、クローバもやしがある。大豆のほかの豆類もイソフラボノイドを含むが濃度は低い(表 2)。

バーボンウイスキーからビオカニン A および $\beta$ -シストステロール(Rosenblum et al., 1987)が、ビールからゲニステインおよびダイゼイン(Rosenblum et al., 1992)が同定されている。これら 4 種の化合物の同定はわずかに 4 つのイオンを用いた GC-MS 選択的イオンモニタリングによるが、標準物質および試料のイオンの相対量は記録されていない。存在量が少なかったためか、質量スペクトルも得られていない。このため、バーボンウイスキーおよびビール中のこれらの化合物の同定は確定したものではない。バーボンウイスキー中の $\beta$ -シストステロールの濃度は 7.1~20.6  $\mu$ g/100ml とされている(Rosenblum et al., 1991)。

#### ヒト体内で同定されている植物エストロゲン

##### リグナン

約 18 年前周期的に生じる未知の二つの化合物がメスのベルベットモンキーおよび女性の尿から検出されたが(Setchell and Adlercreutz, 1979; Setchell et al., 1980a,b,c, 1981; Stitch et al., 1980a,b; Adlercreutz et al., 1981)、それぞれ現在エンテロラクトン、enterodiol と呼ばれているこれらの化合物は、別々に二つの研究グループによって同定された (Setchell et al., 1980a; Stitch et al., 1980b)。さらに、4 種の植物リグナン——matairesinol、lariciresinol、isolariciresinol、secoisolariciresinol——が少量同定され(Bannwart et al., 1984b, 1989)、ヒトの尿

中から 7'-hydroxymatairesinol および 7'-hydroxy エンテロラクトンが検出された (Bannwart et al., 1988a)。ヒト、およびウシ血漿・精子中のエンテロラクトンは GC-MS で測定された (Dehennin et al., 1982)。ヒト血漿中のエンテロラクトン、enterodiol、matairesinol、secoisolariciresinol は ID-GC-MS-SIM で測定された (Setchell et al., 1983; Adlercreutz et al., 1993b,c, 1994a)。おもな二つの哺乳類リグナン、エンテロラクトンおよび enterodiol、は合成標準品と質量スペクトルを比較することによってヒト糞便中から最近同定された (Adlercreutz et al., 1995e)。これによって、われわれが以前エンテロラクトンの存在を糞便中に認めていたのが確認された (Setchell et al., 1981)。哺乳類リグナンの既知の二つの前駆体、matairesinol および secoisolariciresinol、が糞便中から ID-GC-MS-SIM によって検出された (Adlercreutz et al., 1995e)。エンテロラクトン単独、あるいは enterodiol と同時に、ラットおよびチンパンジーの尿から (Axelson and Setchell, 1981; Adlercreutz et al., 1986c; Musey et al., 1995; Mäkelä et al., 1995a)、牛乳から (Adlercreutz et al., 1986b)、さらにヒトの乳房のう胞液、唾液、および前立腺液から (Finlay et al., 1991; Griffiths et al., 1996) 検出された。未知のエンテロラクトン様で非フェノールヒドロキシル基が余分についており、おそらく 7'-hydroxy エンテロラクトンとは同一でない化合物が検出され、質量スペクトルが報告された (Joannou et al., 1995)。

#### イソフラボノイドおよびクメストロール

植物エストロゲン、イソフラボノイドは複素環式フェノールで、エストロゲンに非常に近い構造をもつ。そのジフェノールの特性からリグナンにも似ている。多くの植物中に、おもに配糖体として存在し、動物の体内では腸内細菌の修飾を受けてホルモン様の作用をすることが多くの研究から明らかになっている (Price and Fenwick, 1985; Setchell and Adlercreutz, 1988; Müller et al., 1989)。もっともよく知られているのは、ヒツジが地下のクローバを食べておこす「クローバ病」である (Bennet et al., 1946; Shutt, 1976)。

われわれの研究室で、以下の植物エストロゲン、イソフラボノイドがヒト尿から同定あるいは検出された。ホルモネチン、メチルエクオール、ダイゼイン、ジヒドロダイゼイン、*O*-desmethylangolensin、ゲニステイン、3',7'-dihydroxyisoflavan (Bannwart et al., 1984a,b, 1986, 1987, 1988b; Adlercreutz et al., 1991c) (図 2)。すべての化合物を合成して、その構造が確認された。エクオールは、最初多くの動物の尿から同定され (Setchell and Adlercreutz によるレビュー, 1988)、ヒト尿からは二つの研究室で別々に同定された (Axelson et

al., 1982b; Adlercreutz et al., 1982a)。最近 glycitein がヒト尿から同定され、5種のイソフラボノイド代謝物(6'-hydroxy-*O*-desmethylangolensin、dihydro ゲニステイン、dehydro-*O*-desmethylangolensin、および tetrahydro ダイゼインの二つの異性体)が暫定的に同定されている(Joannou et al., 1995; Kelly et al., 1993)。後者の研究では、ボランティアに大豆を摂取させて、ジヒドロダイゼインが確認できたが、エクオールの 3',7'-異性体は検出できなかった。この異性体を、われわれがヒト尿から以前観察できたのは、牛乳由来のものであったと考えられる(Bannwart et al., 1986; Adlercreutz et al., 1986b)。われわれは、菜食者の尿から少量のクメストロールを1度だけ観察した。

ダイゼイン、ゲニステイン、*O*-desmethylangolensin がヒト血漿から ID-GC-MS-SIM で検出されたが、比較的小量のため質量スペクトルは得られなかった(Adlercreutz et al., 1993b,c, 1994b)。われわれは、最近これら全てのイソフラボノイドを糞便から同じ方法で検出し、ダイゼイン、ゲニステイン、エクオールを標準品および重水素化物/重水素を含む化合物と比較して確認した。*O*-desmethylangolensin のイオンは  $m/z$ 180 以上の質量で確認した(Adlercreutz et al., 1995b)。同研究で、10名の普通食、および10名の菜食の女性の糞便中のリグナン、およびイソフラボノイドを測定した。

#### ヒト植物エストロゲンの発生源、生成、代謝

植物エストロゲンの発生源、生成、代謝の動物による研究(Price and Fenwick, 1985; Mueller et al., 1989)、およびヒトでの研究(Adlercreutz, 1988a, 1991d; Setchell and Adlercreutz, 1988)を検討したが、以下にこの分野の最近のヒトでの研究を取り上げる。

#### リグナン

哺乳類リグナンであるエンテロラクトンおよび enterodiol は、植物性の前駆体から腸内細菌の作用で生成される(Setchell et al., 1981, 1982; Axelson and Setchell, 1981; Borrroello et al., 1985)。亜麻仁 secoisolariciresinol はジグリコシド(diglycoside)の形態/状態で存在することがわかっており(Axelson et al., 1982a; Obermeyer et al., 1995)、matairesinol も植物におもに配糖体として存在していると思われる。これらの配糖体は近位結腸で加水分解される。回腸造瘻患者に secoisolariciresinol および matairesinol を含有するライムギふすまを摂取させても、尿中へのエンテロラクトン および enterodiol の排泄に変化が生じないが、matairesinol の排泄をわずかに増加させる(Hallmans et al., 1996)。腸内細菌叢が

matairesinolをエンテロラクトンに、secoisolariciresinolをenterodiolに変換するが、後者は酸化してエンテロラクトンになると思われる(Setchell et al., 1982; Borriello et al., 1985; Setchell and Adlercreutz, 1988)。植物リグナンは、ラットでは腸肝循環するが、ヒトでもフェノール系エストロゲンの場合に示されたように、同様であると思われる(Adlercreutz et al., 1979; Adlercreutz and Martin, 1980)。リグナンは、尿および糞便に排泄されるが、ヒトでは、糞便への排泄が尿へより僅かに少ないだけなので(Adlercreutz et al., 1995b)、エストロゲンの場合とは違って、糞便での経路がより重要であると思われる(Adlercreutz and Järvenpää, 1982b; Adlercreutz et al., 1979)。哺乳類では、リグナンが遠位結腸でも生成されるため、生成されたリグナンが一部吸収されない可能性がある。(Bach Knudsen and H. Adlercreutz, 未発表)。

上述したように、ヒトの食物では、もっとも豊富なリグナンのもとになるのは亜麻仁である。初期の研究では、ボストン在住のアメリカ女性は、普通食/雑食(omnivorous)、乳菜食(lactovegetarian)、自然/長寿食(macrobioatic)ともに、フィンランド女性より、尿中の総リグナン排泄に占める enterodiol の割合が高かった(Adlercreutz et al., 1986a)。アメリカでは、薬剤、および食物中の残留物としての抗生物質摂取が高いためだと考えられた。抗生物質を摂取すると、植物性の前駆体からのエンテロラクトンおよび enterodiol の腸内での生成をほとんど完全に排除し(Setchell et al., 1981; Adlercreutz et al., 1986a)、最初尿のリグナン濃度が急激に低下し、enterodiol : エンテロラクトン比が相対的に増加する(Adlercreutz et al., 1986a)。ボストン、フィンランドでの被験者の女性は3ヵ月間抗生物質を摂取していなかったが、ボストン在住女性のそれ以前の食物などからの抗生物質摂取が腸内細菌叢を変化させていたのかもしれない。事実、リグナン代謝におけるオキシテトラサイクリン(oxytetracyclin)の影響についてのわれわれの研究は40日しか追跡せず、その時点で enterodiol : エンテロラクトン比はまだ非常に高かった(Adlercreutz et al., 1986a)、抗生物質摂取後、リグナン代謝に関して腸内細菌叢が正常に回復するまでに要する期間はわかっていない。しかし、亜麻仁は、フィンランドに比べてアメリカでより多く食され、enterodiol の直接の前駆体である secoisolariciresinol の含量は種子で極めて高いので、アメリカ女性の尿中の enterodiol 高排泄量のもう一つの理由として、亜麻仁の摂取が多いことと全粒パンの摂取の少ないことが挙げられる。

フィンランドの女性の尿リグナン排泄量は、総野菜繊維、野菜、小果実および果実の繊維、マメ科の植物の総繊維摂取量と比例する(Adlercreutz et al., 1981, 1986a, 1987, 1988b)。繊維摂取量をkg体重で計算すると最高の相関計数が得られ

る。

亜麻仁 10g/日摂取で、若い女性の総リグナン排泄量は、尿で 13 倍、糞便で 18 倍に増加した(Lampe et al, 1994; Kurzer et al., 1995)。イソフラボノイド類の排泄量に変化はなかった。エンテロラクトン排泄量は、尿で 8.8 倍、糞便で 16.1 倍、enterodiol 排泄量は尿で 17.9 倍、糞便で 32 倍にそれぞれ増加した。このことから糞便への排泄が比較的重要な排出経路であることがわかる。enterodiol の相対的排泄量がかなり上昇したのは、亜麻仁の secoisolariciresinol 含量がきわめて高いためと推定される。腸内細菌によって生成される enterodiol が非常に大量であるため、エンテロラクトンへの変換が通常時より低かったと考えられる。亜麻仁 10g/日の摂取後、総リグナン排泄量は 56.1  $\mu$ g/日増加し、これは少なくとも secoisolariciresinol 20.3mg/日の摂取に匹敵し、われわれの研究室が最近得た 36.9mg/10g(Mazur et al., 1996)を例外として、亜麻仁の推定 secoisolariciresinol 含量とされる約 8mg/10g よりかなり高い(Axelsson et al., 1982a; Obermeyer et al., 1995)(表 1)。

尿中 matairesinol および secisolariciresinol は測定せず(Lampe et al., 1994; Kurzer et al., 1995)、糞便中 secoisolariciresinol および抱合代謝物も測定していないため、これらの研究で得られた亜麻仁摂取後の総尿・糞便リグナン排泄量は実際の値より低い。この試験のリグナン排泄量は、亜麻仁のリグナン含量としてわれわれが得た高い値に合致するものであった。亜麻仁のリグナン含量は以前考えられていたよりかなり高いことが示唆される結論である。

最近、われわれの方法で測定したライムギパンのリグナン含量は、尿中排泄量よりかなり低いことがわかった。まず全粒パンを除外した食事を 2 週間摂取した女性 10 名のエンテロラクトンおよび enterodiol の尿中排泄量を GC-MS で測定した。平均 671nmol/日のライムギパンリグナン(ライムギパン約 280g/日)の摂取後の哺乳類リグナンの尿中排泄は、摂取した前駆体の 7.3 倍であった。かなりの量が糞便経路で排泄されたことも考慮に入れると、ライムギ中の matairesinol および secoisolariciresinol として測定された量より、大雑把にいて 10~12 倍のエンテロラクトンおよび enterodiol が排泄されたことになる。ライムギに、測定されなかった哺乳類リグナン前駆体が含まれている可能性が高いということである。われわれは現在これらの前駆体同定を試みている。リグナンの 1 種、arctiin はラットの腸内で arctigenin に変換されることがわかっており(Nose et al., 1992)、血漿中の代謝物は測定されている(Nose et al., 1993)。この穀物の他の同様の化合物、たとえば butyllactone、リグナンの二量体(Hans et al., 1994)、三量体などは、腸内細菌がすべてエンテロラクトンに変換できるため、腸内に存在していると思われる。

上述の女性 12 名の試験では、リグナンの尿中排泄量は 6.9~26.2nmol/ライムギパ



ン(白い食パンとライムギパンの摂取時の値の差から算出)と差があった。糞便中リグナンは測定されなかったため、個人の腸内代謝の相違がこれらの差に関係しているかどうかは不明である。

#### イソフラボノイドとクメストロール

ホルモネチン、ダイゼイン、ビオカニン A、ゲニステインの代謝が、とくにヒツジで研究されている(Batterman et al., 1965; Braden et al., 1967; Nilsson et al., 1967; Shutt et al., 1970)。これらに対する優れたレビューも出版されている(Shutt et al., 1970; Lindner, 1976; Price and Fenwick, 1985; Mueller et al., 1989)。ビオカニン A はゲニステインに変換され、さらに p-ethylphenol になる。ホルモネチンはダイゼインに変換され、さらに O-desmethylangolensin およびエクオールになる。代謝は動物によって異なるので、ヒトでの代謝もヒツジや家畜とは異なると思われる(Braden et al., 1971)。リグナンの場合(Borriello et al., 1985)に示されたように、フラボノイド配糖体の加水分解は、近位結腸で行われると思われ、必要な酵素を産生する細菌も数種発見されている(Hackett, 1986; Bokkenheuser et al., 1987; Bokkenheuser and Winter, 1988)。ブタでは、食物中の前駆体からのエンテロラクトン生成は結腸全体で行なわれていることが最近わかった(Bach Knudsen, 未発表)。

ヒトでは、ヒツジと同様に、大豆製品などといった食品中に存在するホルモネチンやダイゼインからエクオール(Axelsson et al., 1984; Setchell et al., 1984)と O-desmethylangolensin が腸内細菌の作用で生成されるらしいことがわかった(Setchell and Adlercreutz, 1988)。ヒトによってはエクオールを生成できなかったり、このイソフラバンの排泄が非常に少なかったりする(Axelsson et al., 1984; Setchell et al., 1984; Setchell and Adlercreutz, 1988; Adlercreutz et al., 1991c)。

ヒトでは大豆摂取後、エクオール排泄が少ないと O-desmethylangolensin 排泄が多く、逆に多いと少ないことが最近判明した(Kelly et al., 1993; Joannou et al., 1995)。ゲニステイン代謝の研究が進み、ゲニステインからジヒドロゲニステイン(C環の飽和)へ、さらに 6'-hydroxy-O-desmethylangolensin への新しい経路が提示された(Kelly et al., 1993; Joannou et al., 1995)。この経路をとる可能性が高い。さらに、われわれが発表した経路(Adlercreutz et al., 1987)とは異なるダイゼインからエクオールへの経路が提示された。Joannou ら(1995)は、エクオール生成は、dehydro エクオールを経ないで、ジヒドロダイゼインおよびテチラヒドロダイゼインを経ることを示唆した。可能性のある経路である。dehydro エクオールの合成は極めてむづかしいため、dehydro エクオール経路はまだ確認できていない。しかし、

われわれはヒト尿から dehydro エクオールの可能性のある物質を検出した。Joanno ら(1995)は、dehydro ダイゼインはまず 2-dehydro-*O*-desmethylangolensin へ変換され、さらに *O*-desmethylangolensin になると提示した。Joannou ら(1995)が用いたシリル化法は、われわれの手によってジヒドロダイゼインを部分的に 2-dehydro-*O*-desmethylangolensin に変換するので、この新しい経路を妥当なものと認められない。

大豆および大豆製品のダイゼイン含量は、豆乳製品の一部を除いて、ゲニステイン含量より少ない(表 2)(Xu et al., 1994a)。大豆を摂取した被験者の血漿中平均濃度はゲニステインが通常ダイゼインより高いが、尿中平均排泄量は、ダイゼインはゲニステインと同じか、高い(Adlercreutz et al., 1991c,e, 1993b, 1995b)。これは、12名の女性の豆乳粉摂取試験でも明らかになったように、ゲニステインよりダイゼインの方が生体利用能(バイオアベイラビリティ)が高いことを示唆している(Xu et al., 1994a)。この試験では、豆乳摂取後の総回収量は、ダイゼインで約 21%、ゲニステインでは約 9%であった。しかし、糞便中には約 1~2%しかなかった。われわれの研究では、習慣的な普通の食事を摂取している被験者では、食事と物質によるが、尿中へ排泄されるイソフラボノイド量の 15~70%が糞便中に排泄されることがわかっているので(Adlercreutz et al., 1986a, 1995a,b)、上記試験の結果は非常に低い。Xu ら(1994a)による 12名の女性の試験では豆乳粉摂取後、すべての標識した試料は 62~74%回収できたが、エクオールは検出できなかった。同試験では、血漿および尿試料の HPLC 分析は、Lundh らの方法(1988)で行なわれたが、精度あるいは回収値は発表されていない。糞便試料は、HCL でアセトニトリルを用いて抽出、Sep-Pak C18 カラムによる精製、および HPLC という簡単な方法で行なわれたが、同法の信頼性は確認されていない。

同じ方法を用いた最近の Xu ら(1995a)の研究では、豆乳粉の量を 3段階にして摂取させたところ、5名の糞便へのイソフラボノイド排泄が少ない対象者では、尿からの大豆イソフラボノイド回収は少なかったが、糞便への排泄が多かった 2名では、(尿からの)回収も多かった。糞便中にイソフラボンを多く排泄している者では、この二つの化合物(ゲニステインとダイゼイン)では、糞便からの回収が約 5~8%、尿からが 10~17%であった。他の(排泄が少ない)者では、糞便からが 0.4~0.8%、尿からが 30~38%であった。Xu らは、イソフラボノイドを分解する腸内細菌の相対的な能力が、ゲニステインおよびダイゼインの生体内利用率を決めるという結論をだしている。腸内細菌と嫌気培養したゲニステインおよびダイゼインの半減期は短いこと(ゲニステイン、3.3 時間；ダイゼイン、7.5 時間)を示している。最初の研究の被験者は腸内での植物エストロゲンの分解が早い特性をもっていたのかもしれ

ない。

*in vivo* の半減期は、親化合物であるゲニステインおよびダイゼインの方が、エクオールおよび *O*-desmethylangolensin よりかなり短いことが最近判明した(Kelly et al., 1995)。かれらは、さらにイソフラボノイド摂取によるさまざまな代謝産物の排泄量を測定して、被験者によって代謝反応に大きな相違があることを報告した。反応の差が小さいのはダイゼイン(変動幅 4×)で、ゲニステイン(7×)が続く。ダイゼインの二つの代謝産物、エクオール(1527×)および *O*-desmethylangolensin(17×)は反応の差がもっとも大きかった。エクオールの排泄がもっとも多いと *O*-desmethylangolensin の排泄が非常に少なく、その逆の例もあった。

男性 6 名が 26 日間豆乳を摂取した試験では、摂取した daidzin (ダイドジン) + ダイゼインの回収は  $46.9 \pm 15.2\%$ 、摂取した genistin (ゲニスチン) ±ゲニステインは  $14.6 \pm 9.2\%$  であった(Lu et al., 1995a)。ダイゼインの値は Xu らの報告(1994a) よりかなり高い。長期にわたる摂取中、代謝経路に変化がなかったことを示している。しかし、ダイゼインの吸収半減期(absorption  $t_{1/2}$ )、およびエクオールの生成と吸収は長期摂取で増加した。長期の大豆摂取はダイゼインおよびゲニステインの相対吸収半減期に影響を及ぼした。ダイゼインの吸収速度は最初ゲニステインより速かったが、豆乳の長期摂取後、ゲニステインの吸収がダイゼインより速くなった豆乳の長期摂取によって、試験した三つの化合物の排泄速度が遅くなった。ヒトのイソフラボノイドの吸収は、ヒツジに比べて遅いようである。排泄はダイゼインで  $7.1 \pm 1.9$  時間、ゲニステインで  $6.7 \pm 2.1$  時間、エクオールで 13.5 時間(1名)でピークに達し、ほとんどが最初の 24 時間以内に排泄された(Lu et al., 1995a)。6 名のうち 1 名だけがダイゼインからエクオールを産生した。後に、Lu らは豆乳摂取後のダイゼイン排泄量は男が女性より少ないこと、さらに尿中のダイゼイン/ゲニステインの割合が低いことを報告している(1995b)。

マウスにゲニステインを静注した後の血漿内薬物動態を研究したが、細胞培養試験で悪性細胞の成長を抑制するために用いた血漿内濃度に達する、あるいは保つのは不可能のようであるという結論であった(Supko and Malspeis, 1995)。

エクオールおよび他のイソフラボン代謝物は牛乳に存在するため(Adlercreutz et al., 1986b)、ヒト尿内の存在がそれらの前駆体の腸内代謝の結果であるとは必ずしも限らない。フィンランドのような大豆消費が低い国では、イソフラボノイドの低い基礎濃度は乳製品や肉類摂取によるものであろう。フィンランド人の尿への少量の排泄は、大豆—イソフラボノイド代謝物を添加してあるものも含む—を含んだ餌を与えた魚、あるいはイソフラボノイドを含む大豆タンパクが少量添加されている食品(パンなど)などが原因となっているかもしれない。

エストロゲン(Adlercreutz et al., 1979; Adlercreutz and Martin, 1980)、およびフラボノイド(Hackett, 1986)で見られたように、イソフラボンは、少なくともラットでは腸肝循環をするようである(Axelsson and Setchell, 1981)。イソフラボノイドのヒト胆汁での代謝データはない。

基礎食(典型的なアメリカの食物)で植物エストロゲン排泄を測定した後、缶詰のヒヨコ豆、タマネギ、ニンニク、腐植土、およびコメからなる食事(マメ科ネギ属食)を摂取した被験者はイソフラボノイドの排泄が基礎食に比較して増加した(Hutchins et al., 1995)。

60名に大豆粉(Altima, Protein Technologies International, St. Louis, MO)を34g含む大豆タンパク飲料を摂取させた試験では、被験者の35%に2000 nmol/24 h以上のエクオール排泄がみられた(Lampe et al., 1995)。「低排泄者」は21~233 nmol/24 hの排泄であった。男女差はなかった。驚いたことに、ダイゼイン、ゲニステイン、*O*-desmethylangolensinの尿中排泄は、排泄者、低排泄者、あるいは男女間に差がなかった。これは、低エクオール排泄者の*O*-desmethylangolensin排泄量は高いというKellyらの所見(1993)と矛盾する。エクオール(高)排泄者は、低排泄者に比較して、エネルギーのかなり高い割合を炭水化物で摂り、植物性タンパク、および食物繊維も可溶、不溶繊維ともかなり大量に摂取していた(Lampe et al., 1995)。一方、日本人では、習慣的な脂肪および肉類の摂取量と尿中へのエクオール排泄に相関関係がみられた(Adlercreutz et al., 1991e)。

捕獲されたチンパンジーは、通常のチンパンジー食摂取では尿への植物エストロゲン、とくにエクオールの排泄が多い(Musey et al., 1995)。高脂肪食に変更すると、尿中排泄は90%以上減少し、雑食性のヒト、あるいは乳がん患者と同じレベルになる。エクオール産生はヒトに比べて非常に多く、腸内細菌叢の相違に起因すると思われる。

豆腐摂取後の尿には他と比べて高い値のクメストロールが存在する(Franke and Custer, 1994b)。豆腐の摂取が週1回以下と1回以上では他の植物エストロゲンの平均排泄量に大きな差があり、クメストロール排泄量に摂取回数の多少にかかわらず差がない事実は、HPLCによる分析が特異的でなく、大豆の摂取に影響されない未知の化合物が測定された可能性を示している。われわれは豆腐製品からクメストロールは検出しておらず(表2)、ヒトでは菜食者の尿から1度検出しただけである。薄層クロマトグラフィーを用いた分析で、雌ヒツジの飼料の干したアルファルファから検出、および雌ヒツジの血漿から抱合された型で検出されている(Newsome and Kitts, 1977)。