

Compound or study design	Species, cell type, or population	Effect or result	Ref.
Genistein, daidzein, or their combination	ICR mice	Inhibited sister chromatid exchanges in bone marrow cells and perhaps DNA adduct formation in liver and mammary glands	Giri & Lu, 1995
Daidzein	Rat mammary tumor model	Daidzein reduced multiplicity without affecting incidence	Constantinou et al., 1995b
Genistein (and Kievitone)	MCF-7, T47D, SKBR3	Inhibition of proliferation	Hoffman, 1995
Genistein s.c. postpartum	Rat mammary tumor model	Reduced incidence and multiplicity; lower progesterone; enhancement of maturation	Lamartiniere et al., 1995b
Diet and phytoestrogen	Male chimpanzee	"Western diet" reduces phytoestrogen excretion to a minimum	Musey et al., 1995
Coumestrol	Immature, ovariectomized mice	Sensitizes uterus to subsequent estrogen stimulation; does not stimulate uterine cellular hyperplasia	Markaverich et al., 1995
Secoisolariciresinol diglucoside diet	Rat mammary tumor model	Smaller tumor volume and decrease in total tumor number	Thompson et al., 1995b

Flaxseed oil with no lignans in diet	Rat mammary tumor model	Smaller tumor volume, but no decrease in total number	Thompson et al., 1995b
Flaxseed 2.5 and 5% in diet	Rat mammary tumor model	Smaller tumor volume and decrease in total tumor number	Thompson et al., 1995b
Genistein or soy protein in diet	Female CD rat	Reduced DNA binding of 7,12-dimethylbenz(a)anthracene in mammary glands	Upadhyaya and El-Bayoumy, 1995
Formononetin s.c. (high dose)	Castrated female BALB/c mice	Mammary gland proliferation	Wang et al., 1995
Soy intake	Chinese women	No effect of soy intake on breast cancer risk	Yuan et al., 1995
Soy in diet	Rat mammary cancer model	Growth inhibition, partly due to low methionine content	Hawrylewicz et al., 1995
Soy intake	American women	Reduction in plasma LH, FSH and progesterone, prolongation of cycle	Lu et al., 1996

*Mainly studies discussing the role of isoflavonoids in breast cancer or using pure isoflavonoids have been included, with some exceptions of special relevance to the problem.

乳がんまたは乳がんのリスクの高い被験者では、リグナンとイソフラボノイドの排泄量が低く(Adlercreutz et al., 1982a, 1988b)、ホルモン依存性がんおよび結腸がんのリスクが低い地域の被験者では高かった(Adlercreutz et al., 1986a, 1987, 1991e, 1992b, 1993c, 1995a)。ヘルシンキの女性に比較し、North Karelia の女性の平均リグナン値は高く、これは乳がんのリスクとも相関した。フィンランド女性の果物とベリー類の摂取は、リグナンの排泄と強い相関関係を示した(Adlercreutz et al., 1987)。ベリー類にはリグナンの前駆体が豊富な種子が含まれ、さらに多量のフラボノイドが含まれる(未発表所見)。フィンランドでは伝統的に lingonberry とライ麦やオート麦の粥/ポリッジが消費されており、この伝統食には多量のリグナンやフラボノイドが含まれている(表3)。

リグナンとイソフラボノイドには、がん細胞増殖の抑制、アロマターゼ酵素の阻害によるアンドロゲンからのエストロゲンの産生抑制、血漿 SHBG 濃度への作用による性ホルモンの生物学的活性抑制などの可能性がある上、ゴナドトロピンの分泌、エストラジオールとプロゲステロンの血漿濃度、および月経周期の長さに対する作用を示唆する証拠もある(Adlercreutz, 1990b; Orchesone et al., 1993; Phipps et al., 1993; Cassidy et al., 1995; Goldin, 1994; Lu et al., 1996)。しかし、Baird らの研究(1994)によれば、閉経後の女性では血漿ゴナドトロピンや SHBG への作用は認められなかった。Cassidy らの最初の試験(1994)では、大豆の摂取中に卵胞期エストラジオール濃度に上昇傾向が見られたが、3名の被験者を加えるとこの作用は消失した(Setchell et al., 1995)。

エストロゲン値の低下はアロマターゼ酵素の阻害によるか、間接的に血漿ゴナドトロピン濃度の低下を介したものである可能性がある。顆粒膜細胞では FSH より $TGF\alpha$ のほうが強力にエストロゲン生成を刺激し、ゲニステインがこの作用を減衰させるが、このことは $TGF\alpha$ の活性がたんぱく質チロシンキナーゼ経路であることを示唆する(Gangrade et al., 1991)。エストラジオール合成に関与する別の2酵素、 3β -ヒドロキシステロイド脱水素酵素および 17β -ヒドロキシステロイド酸化還元酵素 I 型(17β hydroxysteroid oxidoreductase type I)に対するリグナンとイソフラボノイドの結合作用により、卵巣でエストラジオールを直接抑制することも可能である。これは乳がんのリスクを低下させ、アジア女性で血漿エストロゲン濃度が低いことの1つの説明になるであろう(Bernstein et al., 1990; Key et al., 1990; Shimizu et al., 1990)。しかし、低い背丈や糞便へのエストロゲンの高度排泄など、他にも要因があると思われる(Adlercreutz et al., 1994b)。

多くの試験が繊維や低脂肪高繊維食の乳がん予防効果を示唆している(e.g., Lubin et al., 1986; van't Veer et al., 1990; Rose, 1992; Baghurst and Rohan,

1994; Yuan et al., 1995)にもかかわらず、最近の前向き疫学調査では、繊維に乳がんのリスクに対する防御作用が認められなかった(Willett et al., 1992)ことは少々意外である。これは、繊維の摂取とリグナン排泄には相関関係があることから、リグナンが乳がんの発生に関与しないことを意味すると考えられる(Adlercreutz et al., 1981, 1986a, 1987, 1988b)。しかし、米国の試験で測定されているのは食物中の総繊維量のみである。米国では穀物、とりわけ全粒パンの摂取量が少ないので、被験者の繊維総摂取量は食物中のリグナン含有量とは関連しないようである。さらに、血漿エストロゲン濃度に影響を与えるエストロゲンの腸肝循環への作用について、繊維総摂取量からはほとんど何も分からない(Adlercreutz, 1990b, 1991a)のは、低脂肪食物と一緒に摂取しようとしまいと、この作用を起こすのは不溶性の繊維だからである。繊維摂取と初潮年齢に正の相関関係があることが観察されたが(Hughes, 1990; de Pidder et al., 1991)、これは性成熟期における穀物繊維の摂取が乳がんのリスクを低下させるという Pryor らの研究(1989)と一致した。

穀物繊維の好ましい作用は、エストロゲンの腸肝循環に作用し血漿エストロゲン濃度を下げる；脂肪を糞便へ排泄しエネルギーを減少させる；穀物繊維と関連のある植物エストロゲンはホルモン様作用がある；などである。さらなる証拠として、ラットにふすまを与えたところ初潮を遅らせたという結果も得られた(Arts et al., 1992b)。小麦のふすまはリグナンを含有しないという過去の示唆に反して(Setchell et al., 1983)、リグナン含有量は比較的高いというわれわれの発見は触れておく必要がある。Setchell らはふすまの摂取後に尿へのリグナンの排泄を観察しなかった。腸内細菌叢がふすまの摂取に適応し、哺乳類リグナンを産生するのに多少時間がかかることは記憶に留めておく必要がある。早い初潮は乳がんのリスク上昇と関連がある(Henderson and Bernstein, 1991)。ボストンの閉経後の被験者(Adlercreutz, et al., 1989b)と、ヘルシンキの閉経前被験者(Adlercreutz, et al., 1989b)の研究結果によれば、乳がん被験者と雑食および菜食主義者の対照との間の、食事内容に関する主要かつ事実上唯一の有意な相違は、乳がん患者において穀物製品の摂取が低いことであった。われわれがボストンとヘルシンキの女性を比較調査した結果、主な相違は穀物と穀物繊維の摂取で、ヘルシンキの女性のほうがはるかに高く、乳がんのリスクは低かった。この相違はリグナン排泄の差として現れるが、腸肝循環への作用に関して重要な糞便量の差としても認められる(Adlercreutz, 1991a)。さらに脂肪対穀物繊維比(g/g)も、エストロゲン腸肝循環の重要な決定要素として付け加えられるようである(Adlercreutz, 1990b, 1991c, 1994b,c)。

フィンランド女性では、リグナンとイソフラボノイドの尿への排泄と血漿 SHBG 濃度との正の相関関係、%FE2 および%FT との負の相関関係の有意性は、各化合

物グループのそれぞれの相関関係より強力であった(Adlercreutz et al., 1987)。われわれは2回の調査を行い、対照の雑食および菜食被験者に比べ、SHBG値が乳がん患者で最も低いのを認めた(Adlercreutz et al., 1988b, 1989a)。フィンランドプロジェクトの第2部で閉経後の女性グループを1年間調べたところ、SHBGの値はやはり乳がん患者と雑食被験者で最も低く、菜食被験者では高かった。同じ調査で、尿への総ジフェノール排泄量と血漿 SHBG との間に有意な正の相関関係が認められた($r=0.64$; $p<0.001$)(Adlercreutz et al., 1992a)が、これは体型指数(BMI)とは関連しなかった。血漿 SHBG は血漿インスリンおよびアンドロゲンと逆の相関関係があり、後者のホルモン類は乳がん患者で高い傾向がある上、乳がんと前立腺がんの発生に関与している模様である。

乳がん患者において植物エストロゲンが防御的役割を持つというわれわれの仮説は(Adlercreutz et al., 1982a; Adlercreutz, 1984; Bannwart et al., 1984a; Setchell and Adlercreutz, 1988)、多くの研究により裏付けられた(表 3)。大豆チップの粉末はプロテアーゼ抑制の前後に、ラット乳がんモデルで乳腺腫瘍形成を減少させた(Barnes et al., 1990)。捕獲されているチンパンジーはさまざまな実験方法で乳がんの高い抵抗性を示し、尿に高用量の植物エストロゲンを排泄する(Bannwart et al., 1984a; Musey et al., 1995)。ラットの MNU 誘発性乳がんに関する最近の試験で、ゲニステインは腫瘍発生率と多様性をかろうじて低下させたが、ダイゼインは多様性を低下させただけで発生率には影響を与えなかった(Constantinou et al., 1995b)。Peterson と Barnes(1991)、Monti と Sinha(1994)、Pagliacci ら(1994)、および Hoffman(1995)の報告によれば、ゲニステインは受容体陽性・陰性にかかわらずさまざまな乳がん細胞の増殖を抑制し、細胞分裂周期停止とアポトーシスに至らしめる。ゲニステインが、上皮成長因子(EGF)またはインスリンの刺激を受けた一次ヒト乳房上皮細胞(HME)の増殖を、MCF-7 細胞に対する以上に効果的に抑制したことは非常に興味深い所見である。これは MCF-7 細胞の場合と比較し、HME 細胞ではゲニステインの代謝程度が低いためであるという可能性が示唆された(Peterson and Barnes, 1994)。イソフラボノイドの kievitone はゲニステインよりも強力である(Hoffman, 1995)。ゲニステインは Nucleopor invasion (浸潤) chamber 中の *in vitro* 実験で、転移性の高い乳がんの侵襲を抑制した(Scholar and Toews, 1994)。CD ラットの乳腺における DMBA の DNA 結合はゲニステインまたは大豆たんぱく質の摂取により抑制された(Upadhyaya and El-Bayoumy, 1995)。

高用量のリグナンを含有する亜麻仁はラットの乳がん発生を抑制する(Serraino and Thompson, 1991, 1992a)。哺乳類リグナンをふくむリグナンの中には、乳がん細胞に対し抗増殖性を示すものもあることが示されている(Hirano et al., 1989b)。

われわれがヒト、チンパンジー、ウシの尿およびヒトの血漿と糞便中に高用量に見出したゲニステインは、おそらくはタンパクチロシンキナーゼ(Akiyama et al., 1987; Markovits et al., 1989; Ogawara et al., 1989; Teraoka et al., 1989; Reddy et al., 1992)、および脈管形成(Fotsis et al., 1993)に対する抑制作用により、さらにおそらくはその抗酸化作用(Wri et al., 1993)により抗がん性を持つと思われる(表 3)。われわれの経験ではイソフラボノイドを必ず含有する孤立 (isolates) 大豆タンパクを、ラットに与えると乳がんの進行を抑制する(Hawrylewicz et al., 1991)。さらにシンガポールで得られた疫学的証拠により、大豆摂取は閉経前の女性で乳がんを予防することが示された(Lee et al., 1991)。しかし、閉経後の場合は予防しなかった。エンテロラクトンは単独で MCF-7 細胞の増殖を刺激するが、わずかに増殖を刺激する濃度とさらに低い濃度のエストラジオールを加えると、増殖は対照のものと同様変わらない、あるいはさらに低い傾向を示した(Mousavi and Adlercreutz, 1992)。この低下の機序は不明である。

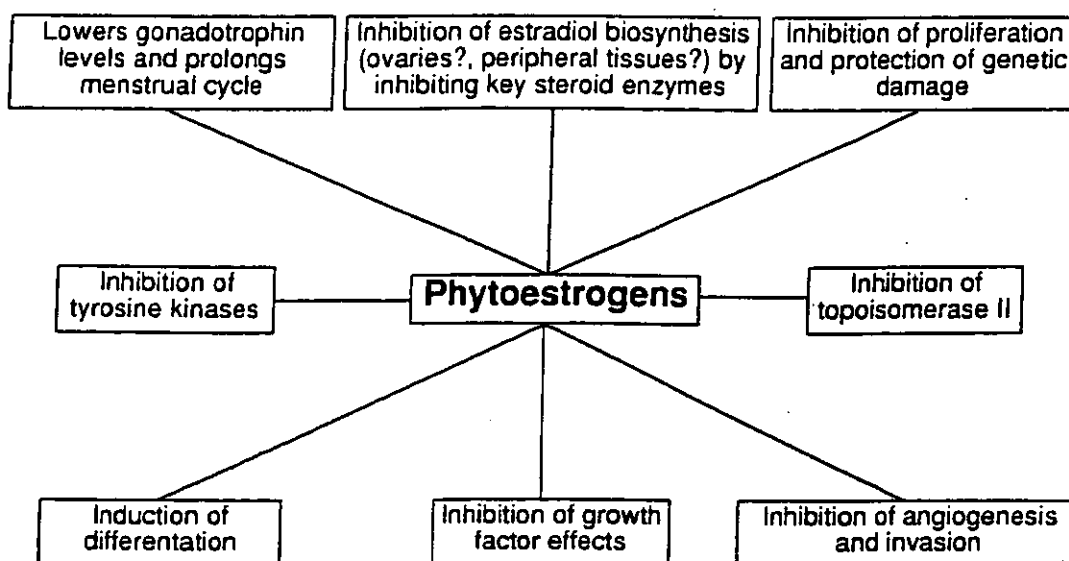
非常に興味深い試験によれば、ラットの産後 2、4、6 日目、または 6、16、18 日目にゲニステインを投与し、50 日目にジメチルベンゾ(a)アントラセン(DMBA)を与えると、発生した一次乳腺腫瘍への潜伏期が長くなり、腫瘍発生率と多様性が低下した(Lamartiniere et al., 1995a,b,c)。化学防御と細胞増殖および終末管状構造の分化の低下との間に正の相関関係が認められた。これらの結果は、ゲニステインとダイゼインが骨髄細胞で DMBA 誘導性の姉妹染色分体交換と、おそらくは雌 ICR マウスの肝と乳腺で DNA 付加生成物の形成を抑制したことを示す研究により裏付けられた(Giri and Lu, 1995)。

植物エストロゲンあるいは大豆や亜麻仁の摂取は乳がんのリスクに好ましい影響を及ぼしはするが、植物エストロゲンは弱いエストロゲンであり、一定の実験状態では細胞増殖やエストロゲン依存性の遺伝子発現を常時刺激することは記憶にとどめておく必要がある(Makela et al., 1994)。この作用はエストロゲン受容体を経由しているようである。しかし、乳がんのリスクへの植物エストロゲンの好ましい作用は、全部とは言わぬまでもほとんどがエストロゲン受容体の関与する信号経路を経由していないものと思われる。In vivo の試験で、最もエストロゲン性の(強い)天然植物エストロゲンのクメストロールが、ラット乳がんモデルに及ぼす作用はほとんど認められなかった(Verdeal et al., 1980)。私の知るところでは卵巣を摘出した BALB/c マウスによる唯一の試験で、それ自体は弱いエストロゲン性を持つに過ぎないホルモノネチンの非常に高い用量を皮下注入したところ、乳腺が増殖した(Wang et al., 1995)。この場合にエストロゲン性より強い代謝産物であるダイゼインやエクオールの濃度をこれらのマウスで測定していたなら面白かったことであ

ろう。ホルモノネチンはある種のクローバの種子を除き通常ヒトの食物には存在しない上、与えた量が桁外れであった。

植物エストロゲンの乳がん予防に関し、考えられる機序を要約して図 4 に示す。しかし、大豆摂取のがん予防作用は大豆が含有するイソフラボノイドのみではなく、他の多くの化合物や機序が寄与しているものと思われ(Hawrylewicz et al., 1995; Kennedy, 1995)、同じことが全粒穀物製品にも当てはまる。

図 4 植物エストロゲンについて示唆される乳がん予防機序



植物エストロゲンと前立腺疾患

日本やその他のアジアのいくつかの国では、潜伏性、小さい、あるいは非浸潤性前立腺がんの発症率は、西欧諸国と同じであるにもかかわらず、前立腺がんの死亡率は低い(Ota and Misu, 1958; Breslow et al., Yatani et al., 1982)。日本人男性の尿へのイソフラボノイド排泄が非常に高いことを 1985 年に発見し(Adlercreutz et al., 1988c, 1991e)、われわれは上記の低死亡率は、潜伏性がんの進行を抑制する植物エストロゲン、とくにイソフラボノイドの作用であるかもしれないと考えた(Adlercreutz, 1990b; Adlercreutz et al., 1993c)。疫学研究によれば、前立腺がんの死亡率と脂肪や肉類の摂取は正の相関関係にあり、穀類摂取は負の相関関係にある(Rose et al., 1986)。豆類、レンズマメ、エンドウマメ、干した果実などフラボノイドが多く含まれる食物を大量に摂取するキリスト再臨派信徒の男性(Mills et al., 1989)、コメや豆腐、イソフラボノイドを含む大豆製品を現在も多く食するハワイ在住の日系人男性(Lindner, 1967; Setchell and Welsh, 1987b)では前立腺がんのリ

スクが低い。

4つの異なる銘柄の豆腐製品のイソフラボノイドを GC-MS で測定したところ (Dwyer et al., 1994)、ダイゼインおよびゲニステイン 含量は、それぞれ 57.3~117.0 $\mu\text{g/g}$ 、159~306 $\mu\text{g/g}$ であった(表 2)。大豆には豆腐より植物エストロゲンが多く含まれている(表 2)。日本人男性の平均大豆製品(醤油を除く)摂取量は 39.2 \pm 36.4g/日で、日本人男女の種々の大豆製品摂取は、尿へのイソフラボノイド排泄と強い相関関係にある(Adlercreutz et al., 1991e)。これら男性のイソフラボノイド摂取量は、いくつかの大豆製品や種々の大豆から得た平均値を用いて計算すると、ダイゼイン約 6mg/日、ゲニステイン約 10mg/日になる。日本人男性の血漿イソフラボノイド値は非常に高く(Adlercreutz et al., 199993c, 1994a)、最高値は 2 $\mu\text{mol/liter}$ を超える。遊離および硫酸分画のリグナンは比較的高い(Adlercreutz et al., 1994a)。日本人被験者のリグナン排泄量は、豆類、インゲンマメ、ゆでただけで加工していない大豆の摂取量にのみ比例していた。豆腐に加工すると、マメからリグナン前駆体が除去されるのかもしれない。しかし、少量の secoisolariciresinol は豆乳、大豆タンパクドリンク、および大豆粗挽き粉やフレークに含まれている。

大豆にラットの前立腺炎の予防効果があることがわかっている(Sharma et al., 1992)。最近では、新生仔期にエストロゲンを投与したマウスモデル(neonatally estrogenized mouse model)の前立腺形成異常に関して大豆が予防的に作用することがわかり(Mäkelä et al., 1991, 1995a)、またゲニステイン、およびゲニステインの前駆体であるピオカニン A は、細胞培養で、アンドロゲン依存性非依存性にかかわらず、前立腺がん細胞を抑制することが報告され(Peterson and Barnes, 1993; Rokhlin and Cohen, 1995)、われわれが確認した。前立腺がんに対するエストロゲンの広く知られている治療効果は、植物エストロゲンが前立腺がん細胞の進行期に成長を抑制し、あるいはゲニステインが種々のタイプの白血病や他の悪性細胞に関して示したように、(細胞)分化に影響を与えることを示唆するものである(表 5 参照)。

ゲニステインは(がんの)成長因子であるチロシンキナーゼ(Akiyama et al., 1987; Peterson and Barnes, 1993; Rokhlin and Cohen, 1995)、あるいはトポイソメラーゼ II (Markovitz et al., 1989)に干渉することによって、あるいは脈管形成を抑制すること(Fotsis et al., 1993, 1995a)によって、前立腺がんの成長を抑制するのであろう(表 4)。潜伏性のがんが侵潤性に変わるには脈管形成が重要な役割を果たしていると思われる(Furusato et al., 1994)。リグナンの一つであるエンテロラクトンは 5 α -還元酵素アイソザイム 1 および 2 を、ゲニステインはアイソザイム 2 を阻害する(Evans et al., 1995)。テストステロンから 5 α -ジヒドロテストステロン(5 α -DHT)への変換が減少することは、理論的には前立腺の細胞内アンドロゲン作用を低下さ

せることで、がん細胞の成長を遅らせることになる。事実、末梢 5α -還元酵素活性の指標であるとされる血漿 $3\alpha,17\beta$ -アンドロスタンジオールおよびアンドロステロングルクロニドの値は、アメリカの白人および黒人青年に比べて日本人青年が低い(Rose et al., 1992)。女性でみられたような植物エストロゲン摂取によって生じる LH 分泌の減少は(Adlercreutz, 199b Cassidy et al., 1995; Lu et al., 1996)、テストステロン合成低下につながり、前立腺がんのリスクを低下させる。しかし、血漿テストステロン値はアメリカの白人男性に比べて日本人は低くはないようである(Ross et al., 1992)。

ゲニステイン はがんのイニシエーションを抑制するかもしれないという新しく発見された興味深い機序は、活性化される前にダイオキシン受容体から分子シャペロン Hsp90 の遊離を抑制するというものである(Coumailleau et al., 1995)。その作用は、チロシンリン酸化がもたらすものであろう(Poellinger et al., 1995)。ダイオキシンおよび類似の化合物は強力な腫瘍促進物質で、前がん物質を発がん物質に変換する多くの酵素を誘発する(とくにシトクロム P450A1)。リガンド受容体複合体活性化および DNA 結合が抑制されて、これら毒性の強い化合物の作用から細胞を守る。

ある疫学研究が、日本人の食餌といった環境要因が、臨床的に検知できる前立腺がんが生じる可能性に強い影響を与えることを示した(Shimizu et al., 1991)。大豆が多く、低脂肪低動物性タンパク質の食餌を西欧型食餌に変えると前立腺がんのリスクを増大させる。動物性脂肪と牛肉が豊富な食餌は、前立腺がんのリスクの増大に関与していると思われる(Le Marchand et al., 1994)。動物性脂肪摂取が多いに関らず、フィンランド、とくにフィンランドの北西部(Teppo et al., 1980)では前立腺がんの発生率がアメリカに比べて極めて低い、日本より高い(Griffiths et al., 1996)。

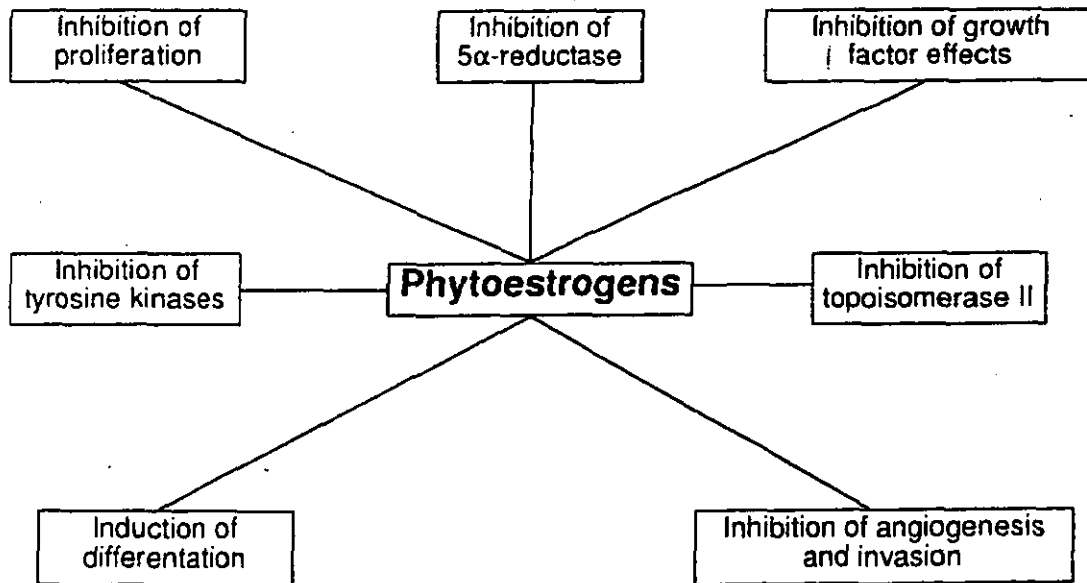
低発生率地域での、全粒穀物製品、とくにライムギパンや、小果実の摂取がかなり多く、腸内リグナン産生が多いことがこの現象の理由であろう。リグナン類はイソフラボノイド類よりエストロゲン活性が弱い、(がんに対する)保護的作用は、エストロゲン活性以外である可能性がある(上記参照)。

前立腺がん細胞を移植したラットの実験結果は、食餌に含まれるライムギふすまあるいは大豆が、移植された細胞の成長を遅らせることを示唆するものであった(Landström et al., 1997)。これらの結果は、大豆およびライムギのふすまは前立腺がんの成長を抑制する物質を含んでいるとする説を支持するものである。

前立腺がんの発生発達に果たすエストロゲンの役割についての論争に結論が出ていないので、外因性の植物エストロゲンが、前立腺がんのリスクを低下させる役割

も明確とは言いがたい。前立腺がんをエストロゲンで治療するとがんの成長は抑制されるが、エストロゲンは前立腺の軽度の過形成(Winter et al, 1995)およびがん(Shirai et al., 1994)に関与することも報告されている。テストステロンとエチニルエストラジオール(EE)を組み合わせて、前立腺がんイニシエーション後に投与したラットでは、がんの進行が促進されたが、EEと5 α -DHTを組み合わせた投与では促進しなかった。動物実験はエストロゲン仮説を支持する(Leav et al., 1989; Pylkkänen et al., 1991; Mäkelä et al., 1995c)。エストロゲンはヒト過形成前立腺の間質細胞のアンドロゲン受容体を調節することがわかっており(Collins et al., 1994)、ヒト LNCaP 前立腺がん細胞は、エストラジオールに誘発される(Veldscholte et al., 1994; Castagnetta et al., 1995)。一方、前立腺がん患者の血漿エストラジオール値は、前立腺の軽度の過形成患者に比べて、著しく低いことが判明した(Rannikko and Adlercreutz, 1983)。リグナンおよびいくつかのエストロゲン活性の低いフラボノイドがアロマターゼ酵素を、他のいくつかのフラボノイドが17 β -ヒドロキシステロイド脱水素酵素I型を阻害するので、食物中の植物エストロゲンの摂取によってエストロゲンの有害な作用を減少させることが可能になる。植物エストロゲンの大量摂取による血漿 SHBG 濃度の上昇も、標的器官細胞のアンドロゲンおよびエストロゲンの取入れを減少させる。

図5 植物エストロゲンについて示唆される前立腺がん予防機序



上述のように、疫学研究や細胞培養、動物実験などによって、イソフラボノイドやリグナンが前立腺がんにも保護的に作用しリスクを低下させることを示す証拠が明らかになっている。表 5 に保護の作用機序と思われるものをまとめた。潜伏性のがん発生率は日本と西欧で相違はないので、予防機序は主にがんの進行期に発揮されるのであろう。しかし、前立腺がんにおけるエストロゲンの役割、および前立腺内での植物エストロゲンの作用機序が明確になっていない以上、植物エストロゲンが前立腺がんのリスク低下に有効な役割を果たすというのは仮説に留まる。

植物エストロゲンと消化器がん

リグナンは乳房および結腸がんに関して保護的作用があると思われる (Adlercreutz, 1984, 1990b)。われわれは、結腸がんのリスクを低下させる食餌の摂取者 (Korpela et al., 1992; および未発表所見)、あるいは結腸がんのリスクの低い地域の居住者 (Teppo et al., 1980; Adlercreutz et al., 1986a) は尿中リグナン排泄値が高いことを観察している。日本で得られた疫学的証拠 (Watanabe and Koessel, 1993) は、豆腐摂取が多い地域では、結腸がんの発生率が低いことを示している。これについて、さらに調査をした。

結腸がんの発生には、生殖因子がひとつの役割を果たしているようで (Potter and McMichael, 1983; Contreas et al., 1988; Potter, 1995)、エストロゲン受容体が結腸の正常な粘膜、腺腫様ポリープ、およびがん細胞からみついている (Xu and Thomas, 1995b)。それらは低濃度であるが、正常な乳房組織の濃度に匹敵する (Singh and Langman, 1995)。その他の多くの要因も結腸がんにもエストロゲンがなんらかの役割をしていることを示唆している (Adlercreutz, 1984, 1990b; Xu and Thomas, 1994b, 1995b; Singh and Langman, 1995)。閉経後の女性のエストロゲン補充療法は、腸のがんによる死亡率を低下させる可能性があり (Calle et al., 1995)、一方タモキシフェンによる抗エストロゲン療法は、女性の結腸がんのリスクを高める可能性がある (Rutqvist et al., 1995)。これらの所見は、植物エストロゲンが結腸の発がんになんらかの役割をしている可能性を示すものである。植物エストロゲンおよびその前駆体は、上行結腸で高濃度である可能性があるが、糞便中濃度も、特に菜食主義者ではかなり高い (Adlercreutz et al., 1995b)。われわれは、菜食者で、24 時間でエクオールは $2.5 \mu\text{mol}$ まで、エンテロラクトンは $6.6 \mu\text{mol}$ までの排泄を観察した。最高濃度は、エクオールで 9.2nmol/g 、エンテロラクトンで 46.5nmol/g であった。これらの植物エストロゲンは結腸では抱合されないため、生物学的作用を持つと考えられる。

結腸がんと植物エストロゲンの研究を表 4 にまとめた。げっ歯類による実験は、

植物エストロゲンは結腸がんのリスクを低下させるという説を裏付けるものであった。ラットにリグナンに富む亜麻仁を5%含む餌を摂取させると結腸がんに対して保護的に作用し(Thompson and Serraino, 1990; Serraino and Thompson, 1992b)、ゲニステイン、ビオカニン A では胃・食道・結腸がんの増殖を抑制する(Matsukawa et al., 1993; Yanagihara et al., 1993)。最近のラットモデルによる結腸がん実験では、ゲニステイン、あるいは一つの実験では大豆、の摂取が結腸がんのリスクを低下させた(Helms and Gallaher, 1994; Steele et al., 1995)。多数の異なる結腸がん細胞株による細胞培養試験では、ゲニステインが増殖を抑制した(Heruth et al., 1995; Kuo and Summers, 1995)。われわれの研究では、matairesinol およびエンテロラクトンが高濃度で結腸がん細胞の増殖を抑制したが、secoisolariciresinol は細胞増殖に弱い誘起作用を示した。

穀類などの繊維に富む食物は、結腸がんに対して保護的に作用するが、リグナンを豊富に含むことから、胆汁酸などの代謝(Korpela et al., 1992)や短鎖脂肪酸などに対する繊維の有効性とリグナンが有すると思われる便益性を区別するのは困難である。これに関しては少し以前にかなり詳しく考察したので(Adlercreutz, 1990b)、ここではこれ以上触れない。

上述のように、結腸がんに対するイソフラボノイド類とリグナンの便益性はまだ確定的でなく、さらなる研究が必要である。しかし、穀類の繊維は、様々な理由で、結腸がんのリスクを低下させるようで、その機序の一つが粘膜細胞へのリグナンの作用であると思われる。

植物エストロゲンのその他の抗がん作用

表5に記載した植物エストロゲンの抗がん作用に関する諸研究について、以下に簡単にまとめる。

ゲニステインは細胞周期を抑制し、多くの型の白血病や黒色腫細胞分化の強力な誘発因子であり、その増殖を効果的に抑制する。Uckunらは(1995)、この性質を利用して、B前駆細胞(BCP)白血病に罹患させたマウスを使って、B細胞特異的受容体CD19を標的にして、単クローン抗体を介してゲニステインを投与する興味深い実験を行なった。最大耐容量の1/10以下で、ヒトBCP白血病細胞は99.999%死滅し、例外なく致命的な白血病であったはずのマウスが、100%なにげともなく長期生存した。

さらに興味深いことには、ゲニステインは非P-糖タンパク多剤耐性を逆転させることである(Takeda et al., 1992, 1994; Versantvoort et al., 1993, 1994)。

表4 植物エストロゲンおよび前立腺・結腸がんに関する諸研究 a

Compound or food	Species, cell type or population	Effect or result	Ref.
Prostate cancer (disease)			
Soybean paste soup intake	Japanese men	No association with cancer	Hirayama, 1979
Soy products in diet	Men of Japanese ancestry Adventist American men	Less cancer risk Less cancer risk	Severson et al., 1989 Mills et al., 1989
Diet high in beans, lentils, peas, and dried fruits	Male mice	Inhibition of dysplasia	Mäkelä et al., 1991
Soy in diet	American men	No effect on sex hormone metabolism	Shultz et al., 1991
Flaxseed	Rat	Preventive effect on prostatitis	Sharma et al., 1992
Soy in diet	LNCaP, DU-145 cells	Inhibition of proliferation	Peterson and Barnes, 1993
Genistein	MAT-LyLu rat prostate cancer cells; PC-3 cells	Inhibition of proliferation	Naik et al., 1994
Genistein	Natural killer-rich cells	Decreased cytotoxicity with regard to K562 cells	Nishio et al., 1994
Genistein	Rats implanted with MAT-LyLu rat prostate cancer cells	No effect	Naik et al., 1994
Genistein	LNCaP cells	Increase in testosterone glucuronidation	Sun et al., 1995
Biochanin A, genistein formononetin, daidzein, equol	PC3M and PC3 cells	Inhibition of proliferation	Kyle et al., 1995
Genistein	DU145, PC3, NDI, LNCaP ALV31 and JCA1 cells	Inhibition of proliferation	Rokhlin and Cohen, 1995
Genistein	Rats with implanted prostate cancer	Inhibition of progression	Landström et al., 1997
Rye bran or soy			

Colon cancer				
Flaxseed	Rat colon cancer model	Protective	Thompson and Serraino, 1990;	
Soy intake	Japanese men, women	Reduced risk	Serraino and Thompson, 1992b	
Genistein, biochanin A	Colon cancer cells; stomach cancer cells	Inhibition of proliferation	Watanabe and Koessel, 1993 Yanagihara et al., 1993	
Soy, genistein	Rat colon cancer model	Less aberrant crypts	Helms and Gallaher, 1994	
Genistein	Colon cancer cells HCT8, SW837	Inhibition of proliferation; decrease in c-myc RNA	Heruth et al., 1995	
Genistein	Multidrug-resistant colon cancer cells (SI-MI)	Reversal of resistance	Rabindran et al., 1995	
Genistein	Human colon cancer cells Caco 2 and HT-29	Growth inhibition and apoptosis	Kuo and Summers, 1995	
Genistein	F344 rat colon cancer model	Inhibition of aberrant colon cancer crypts	Steele et al., 1995	
Matairesinol, secoisolariciresinol, enterolactone	Colon cancer cells	Inhibition of proliferation	Elomaa et al., unpublished	

*Mainly studies discussing the role of isoflavonoids in cancer or using pure isoflavonoids have been included.

表5 ヒトで検出されるイソフラボノイドおよびリグナンの抗がん作用に関するその他の諸研究 a

Type of cancer	Compound	Species or cell type	Effect or result	Ref.
(VAL 12)Ha-ras-transformed cells	Genistein	NIH 3T3 cells	Inhibition of proliferation and of topoisomerase I and II	Okura et al., 1988
Mitogen-induced proliferation	Daidzein	Human lymphocytes	Inhibition of proliferation	Hirano et al., 1989c
Erythroleukemia	Genistein	Mouse MEL cells	Induction of differentiation	Watanabe et al., 1989
Melanoma	Genistein	Five cell lines	Induction of differentiation	Kiguchi et al., 1990
Myeloid leukemia	Genistein	Human K562 cells	Induction of differentiation	Honma et al., 1990
Leukemia	Genistein	Human HL-60, K-562 cells	Induction of differentiation	Constantinou et al., 1990
Myeloid leukemia	Genistein	ML-1, HL-60 cells	Induction of differentiation	Makishima et al., 1991
Myeloid leukemia	Genistein	MO7E cells	Inhibition of proliferation	Kuriu et al., 1991
Embryonal carcinoma	Genistein	Mouse F9 cells	Induction of differentiation	Knodo et al., 1991
Mitogen-induced proliferation	Plant lignans	Human lymphocytes	Inhibition of proliferation	Hirano et al., 1991
Leukemia	Genistein human cells	MOLT-4, HL-60	Inhibits cell cycle, progression, and growth	Traganos et al., 1992
Solid pediatric tumors	Genistein	Neuroblastoma, sarcoma rhabdomyosarcoma, 7 cell types	Inhibition of proliferation	Schweigerer et al., 1992
Liver cancer	Enterolactone	HepG2 cells	Stimulation of SHBG synthesis	Adlercreutz et al., 1992a
Non-P-glycoprotein Mediated multidrug-resistant cells	Genistein	K562/TPA	Reversal of resistance	Takeda et al., 1992, 1994
Leukemia and TPA-stimulated PMN cells	Genistein	HL-60 and TPA-stimulated PMN cells	Inhibition of hydrogen peroxide formation	Wei et al., 1993
Endothelial cells	Genistein	Many different endothelial cells	Inhibition of angiogenesis	Fotsis et al., 1993
Myeloid leukemia	Daidzein	HL-60 cells	Induction of differentiation	Jing et al., 1993

Non-P-glycoprotein mediated multidrug-resistant cells	Genistein	Many different cell types	Modulation of decreased drug accumulation	Versantvoort et al., 1993, 1994
Gastric cancer	Genistein	HGC-27 cells	Growth inhibition; arrest of cell cycle at G(2)M	Matsukawa et al., 1993
Monoblastic leukemia	Genistein	U937 cells	Induction of differentiation	Makishima et al., 1993
Liver cancer	Genistein	HepG2 cells	Inhibition of proliferation	Mousavi and Adlercreutz, 1993
TPA-mediated skin tumor	Genistein	Mouse	Inhibition	Bowen et al., 1993
Monocytic leukemia	Genistein	Mouse cell line	Cytotoxicity	Kanatani et al., 1993
Prolactin-stimulated lymphoma	Genistein	Rat Nb2 lymphoma cells	Growth inhibition	Buckley et al., 1993
v-H-ras-transformed cells	Genistein	NIH 3T3 cells	Induction of differentiation	Kuo et al., 1993
Gastric cancer	Genistein	AGS human gastric cancer cells	Growth inhibition; inhibition of EGF-receptor tyrosine kinase	Piontek et al., 1993
Neutron-induced liver cancer	Soy	Mice	Decreased the frequency and multiplicity of tumors	Ito et al., 1993
Leukemia	Genistein	Jurkat and P388 leukemia sublines with "atypical" multidrug resistance	No effect	Finlay et al., 1994
Myeloid leukemia	Genistein, matiresinol arctigenin ^b	HL-60	Growth inhibition	Hirano et al., 1994
Myeloid leukemia	Daidzein, enterodiol	HL-60	No effect	Hirano et al., 1994
T-lymphocytic leukemia	Arctigenin	MOLT-4	Growth inhibition	Hirano et al., 1994
T-cell leukemia	Genistein	Jurkat cells	Growth inhibition, apoptosis; arrest of cell cycle at G(2)M	Spinozzi et al., 1994
EGF-stimulated osteoblasts	Genistein	G292 cells	Inhibition of proliferation	Stephan and Dziak, 1994

(continued)

Type of cancer	Compound	Species or cell type	Effect or result	Ref.
Leukemia, melanoma	Genistein	HL-60, K-562, SK-MEL-131	Inhibition of proliferation; induction of differentiation	Constantinou and Huberman, 1995
Follicular thyroid cancer, TGF- α -stimulated	Genistein	FTC133 cells	Inhibits growth and invasion	Holting et al., 1995
Erythroleukemia	Genistein	Mouse (MEL)	Induction of differentiation; growth inhibition	Jing and Waxman, 1995
Erythroleukemia	Biochanin A	Mouse (MEL)	No effect on differentiation	Jing and Waxman, 1995
Melanoma with varying p 53 content	Genistein	UISO-MEL-4, -6, -7, and -8 cells	Growth inhibition	(Rauth et al., 1995
Neuroblastoma	Genistein	TS12 and SINKP cells	p53-negative cells more sensitive to growth inhibition; Growth inhibition;	Rocchi et al., 1995
Various experimental systems	Genistein		induction of differentiation; Effective scavenger of hydrogen peroxide	Record et al., 1995b

^aMainly studies discussing the role of isoflavonoids in cancer or using pure isoflavonoids have been included.

^bArctigenin is included because of its very close structural similarity with matairesinol.

ゲニステインを含有するヒト尿抽出物および合成ゲニステインが神経芽細胞腫(正常、および強調 MYCN 表現型)、横紋筋肉腫、ユーイング肉腫などの小児固形腫瘍細胞の成長を抑制することがわかった(Schweigerer et al., 1992)。ゲニステインの重要な性質には、既に述べた脈管形成の抑制がある(Fotsis et al., 1993, 1995a)。ゲニステインを適切な抗体と結合させ、固形腫瘍に侵入する毛細血管を標的にすることができると、あらゆるがんに有効な薬剤が開発できるであろう(表4)。

植物エストロゲンと他の疾患

植物エストロゲンと心疾患

大豆摂取による血漿脂質低下作用(Anderson et al., 1995b)については以前よりよく知られているが、大豆中の植物エストロゲンがこの作用を引き起こす、あるいは少なくともその一因であると最近まで考えられていた(Setchell, 1985; Adlercreutz, 1990b)。閉経後にエストロゲン治療を受けた女性で、血漿脂質および心筋梗塞の発生に良好な影響が現われ、心[臓]血管疾患の危険率が低下することを明らかにしたいくつかの研究がある(Stampfer et al., 1991a; Stampfer and Colditz, 1991b; Gura, 1995)。論理的には、有益な作用を示すのは大豆中の植物エストロゲンであろうという一つの結論が得られている。しかし、大豆タンパクは植物性タンパクであり、それ自身が脂質代謝に影響を及ぼすことに留意しておかねばならない(Terpstra et al., 1984)。

フラボノイドの他にもゲニステインが *in vitro* で強力な抗酸化物質であることが分かった(Pratt and Birac, 1979; Wei et al., 1993, 1995; Ferrer and Barcelo, 1994; Record et al., 1995)、ヒトから分離した低比重リポタンパク(LDL)を *in vitro* で調べたところ、大豆摂取が LDL 酸化を抑制するのが認められた(Tikkanen et al., 1995)。リグナンには、ゴマ/セサミシードリグナンによるビタミン E 活性の強化という別の興味深い生物学的作用がある(Yamashita et al., 1992)。人体中の哺乳類リグナンが同様の作用をもつかどうかは不明である。成長因子の抑制、脈管形成、および細胞付着抑制など、植物エストロゲンがアテローム性プラーク生成に作用する他の機序について、Raines と Ross(1995)が論じている。肝細胞成長因子による LDL 受容体遺伝子発現の誘導をゲニステインが増強するのが認められている(Kanuck and Ellsworth, 1995)。

植物エストロゲンは、血管平滑筋の細胞周期の多くの段階と走化性を抑制する(Shimokado et al., 1994, 1995)、内皮細胞増殖を抑制する(Fotsis, 1993; Vargas et al., 1993)。アテローム性動脈硬化症のサルに回腸動脈へのバルーン挿入後に、イソ

フラボノイド含有大豆を与え有益な効果が得られたのは、これらの抑制作用によると考えられる(Honoré et al., 1995)。新生血管内膜肥厚が明らかに抑制され、血管拡張作用も認められている。ゲニステインは、血管表皮細胞の全細胞 Ca^{2+} 活性化 K^+ チャンネル電流を増大させる(Xiong et al., 1995)。Clarkson ら(1995a)は最近この問題をかれらがアカゲザルで実施した試験に関連して論じているが、それは植物エストロゲンを豊富に含む大豆タンパクを含まない飼料と比較して、心血管疾患の危険因子の有意な減少が雌で認められたが、雄では認められなかったという興味深い試験である(Anthony et al., 1995)。イソフラボノイドを含む大豆も、抱合 equine エストロゲンとイソフラボノイドを含まない大豆を組み合わせたものも、子宮摘出サルに与えると、LDL コレステロールを明らかに低下させた。投与後、イソフラボノイドを含む大豆群では、equine エストロゲンとイソフラボノイドを含まない大豆群と比較すると、高比重リポタンパク(HDL)コレステロールは有意に高く、トリグリセリドは有意に低くなっていた(Clarkson et al., 1995b)。イソフラボノイドは、血管形成術後にアテローム硬化性動脈でプラーク拡大を予防するあるいは最小限に抑えると考えられている。これらの試験が引き続き実施されることが興味深く待たれているが、ヒトを対象とした同様の研究も行なわれるべきと考える。最近の研究では、1日に大豆タンパク 60mg を1カ月間、すなわち 131mg のイソフラボノイドを摂取した男性 20 名(Gooderham et al. 1996)で、ゲニステインおよびダイゼインの平均血漿濃度がそれぞれ 907 および 498nmol/l に上昇したが、通常のコレステロール濃度には影響が認められなかった。

食物繊維、とくに穀物繊維の摂取により、喫煙習慣のある中年フィンランド人男性で心臓死の危険率が大幅に減少するのが最近認められた。食物繊維を 10g 多く摂取することで心臓死の危険率が 18% 減少している(Pietinen et al., 1995)。繊維が豊富な食物、とくに穀物繊維にはリグナンが含まれているため、リグナンが心血管疾患に保護作用をもたらしている可能性もある。

ゲニステインは、*in vitro* で血小板凝集を阻止することが分かっている(Dhar et al., 1990; Gaudette and Holub, 1990; Asahi et al., 1992; Rendu et al., 1992)が、これはチロシンキナーゼ阻害によると思われる。しかし、ヒト男性への大豆投与後には確認されていない(Gooderham et al., 1996)。ゲニステインとダイゼインが、トロンボキサン A_2 受容体拮抗物質として作用することで血小板凝集を抑制することも示唆されている(Nakashima et al., 1991)。チロシンキナーゼはフィブリノーゲン受容体活性化にも関与しており、凝固抑制は GPIIb-IIIa 活性化の阻害によることも分かった(Furman et al., 1994)。ゲニステインはトロンビン誘発 Ca^{2+} の細胞内侵入も抑制するが、内部貯蔵からの Ca^{2+} 放出は抑制しない(Asahi et al., 1992; Ozaki et

al., 1993; Sargeant et al., 1993; Filipeanu et al., 1995)。Ca²⁺濃度は平滑筋収縮に影響を及ぼし、ゲニステインはこのようにして多くの異なる器官の平滑筋を弛緩させる(Harrera et al., 1992; Yang et al., 1992, 1993; DiSalvo et al., 1994; Gokita et al., 1994; Abebe and Agrawal, 1995; Gould et al., 1995; Hatakeyama et al., 1995; Steusloff et al., 1995)。さらに、ゲニステインはバソプレッシンによって誘導された Na⁺/H⁺交換を抑制して、血小板の Na⁺調節および pH に影響を及ぼす(Aharonovits et al., 1992)。

これに関して、哺乳類リグナンのエンテロラクトンは 10⁻³~10⁻⁴M の濃度で心臓のジキタリス受容体との結合部位からウアバインを示し、Na⁺/K⁺ATP アーゼ活性を阻害し、それゆえにジキタリス様作用をもつとの報告があることに言及しておきたい(Braquet et al., 1986; Fagoo et al., 1986)。必要とされた用量はウアバインに要したものより 2~3 桁多い量であった。フラボノイドはこれに関しては何の影響も及ぼさないとと思われる(Hirano et al., 1989a)。

とくに大豆の形で摂取する植物エストロゲンは、心血管疾患を予防する大きな可能性を秘めていると思われる。この分野は発展の極々初期にあり、この点において大豆およびイソフラボンの有用性を証明するさらなる研究が待たれる。最近の試験から、リグナンも何らかの保護作用を有すると考えられている。

植物エストロゲン、閉経期、骨粗しょう症

Lock(1991)による論説およびそれ以降のわれわれグループ(Adlercreutz et al., 1992b)からの私信がきっかけとなり、更年期症状/障害に対する大豆(の)作用に関するいくつかの研究が実施された。現在、1 件のみが終了している(Murkies et al., 1995)。この研究では、閉経後女性に無作為二重盲検法で大豆粉あるいは無漂白小麦粉を与えている。ダイゼインおよびエンテロラクトンの平均尿中基礎値は高く、平均値は大豆群ではそれぞれ 2.13 および 6.13 $\mu\text{mol}/24$ 時間、小麦群ではそれぞれ 1.71 および 7.78 $\mu\text{mol}/24$ 時間であり、いずれの西欧諸国での値をもはるかに超えていた。ダイゼインもエンテロラクトンもフィンランド人女性の値よりもはるかに高かった。平均エクオール値は、大豆粉群では低く(62nmol/24 時間)、小麦粉群ではその 9.4 倍(583nmol/24 時間)であった。大豆粉を 12 週間与えた結果、ダイゼインおよびエクオールの平均値はそれぞれ 21 倍および 58 倍に上昇し、エンテロラクトン値も 1.8 倍となった。小麦粉群では、ダイゼイン値は 1.8 倍上昇し、equiol 値は変化しなかった。エンテロラクトインの平均値は若干低下した。オーストラリアでは小麦粉は大豆粉を加えて強化されていることが多く、これが唯一この結果に納得のゆく説明であると思われる。したがってホットフラッシュの減少率が、症状の