

平成17年度

創薬等ヒューマンサイエンス研究

重点研究報告書

平成17年度

創薬等ヒューマンサイエンス研究

重点研究報告書

第1分野

先端的創薬技術の開発に関する研究

第2分野

創薬のための生体機能解析に関する研究

第3分野

医薬品等開発のためのレギュラトリーサイエンスに関する研究

第4分野

創薬に係る臨床研究ならびに稀少疾病治療薬等の開発に関する研究

第5分野

健康寿命延伸・予防診断・治療法の開発に関する研究

第6分野

医療材料および製剤設計技術の開発に関する研究

第7分野

ヒト組織を用いた薬物の有効性、安全性に関する研究

目 次

第1分野

課題番号

KH11001	バイオフィotonクスを利用した細胞組織障害を視る、測る、解析する技術の開発	川西 徹 ……	1
KH11002	成長制御機構の解明と成長障害治療法の開発	緒方 勤 ……	11
KH11003	創薬研究基盤としての新規発生工学技術の開発に関する研究(総合研究報告)	松田潤一郎 ……	13
KH11003	創薬研究基盤としての新規発生工学技術の開発に関する研究(平成17年度報告)	松田潤一郎 ……	17
KH12072	変異を克服した画期的抗ウイルス薬の開発	野口博司 ……	25

第2分野

KH21004	動脈硬化症と血栓症にかかわるスフィンゴシン1-リン酸(S1P)受容体(S1P3)の拮抗薬の開発	望月直樹 ……	31
KH21005	遺伝子改変動物を用いた病態関連因子の解明と創薬への応用に関する研究	田上昭人 ……	35
KH21006	病態時の侵害情報伝達に関与するプリン受容体の機能解明	井上和秀 ……	47
KH21007	蛋白立体構造異常を原因とするコンフォメーション病に対する病態解明と創薬探索システムの確立	桃井 隆 ……	58
KH21008	高密度CGHアレイを用いた新規白血病・リンパ腫治療薬の標的分子の探索	小川誠司 ……	66
KH21009	脂質代謝・機能の解明とその抗微生物薬開発への応用	花田賢太郎 ……	70
KH21010	繊維芽細胞の放出するmacrophage活性化因子とJAG1蛋白の関連と臓器繊維化の機序解明	香坂隆夫 ……	77
KH21011	血管におけるレクチンを介する生体防御システムの解明と創薬への応用	若宮伸隆 ……	86
KH21012	コネキシン遺伝子の癌抑制機能の網羅的解析；癌予防および治療への応用	矢野友啓 ……	96
KH21013	免疫グロブリン大量静注療法的作用機序解明と新しい治療標的分子の探索	阿部 淳 ……	102
KH21014	受精および初期胚発生における糖鎖の役割解析とその応用に関する研究	藤本純一郎 ……	108
KH21015	細胞内エネルギー代謝制御分子の機能発現機構の解明と新規治療薬への応用	江崎 治 ……	113
KH21016	過食の病態関連因子の解明と抗過食薬の創薬探索に関する研究(総合研究報告)	野々垣勝則 ……	117
KH21016	過食の病態関連因子の解明と抗過食薬の創薬探索に関する研究(平成17年度報告)	野々垣勝則 ……	120

KH21017	慢性ストレス負荷によるうつ病様病態の発症分子機構の解明と創薬（総合研究報告）	田平 武 …… 124
KH21017	慢性ストレス負荷によるうつ病様病態の発症分子機構の解明と創薬（平成17年度報告）	田平 武 …… 129
KH21018	アルツハイマー病における新規創薬ターゲット検索のための、APP細胞内ドメインの機能解析	中山 耕造 …… 134
KH21019	創薬への応用を目標としたB細胞の分化・増殖・細胞死の制御機構解明に関する研究	上出 利光 …… 142
KH21021	エンドトキシン認識・刺激伝達機構の解明と医療への応用に関する研究	西島 正弘 …… 148
KH21022	ウイルスRNA結合ペプチドを用いたC型肝炎治療薬の開発	鈴木 哲朗 …… 152
KH21023	末梢血幹細胞の分化増殖機構の解明と創薬への応用に関する研究	葛西 正孝 …… 156
KH21101	DNAマイクロアレイによる多発性硬化症の迅速診断法の樹立に関する研究	佐藤 準一 …… 160
KH22073	機能性精神疾患のハイスループットSNPs解析と機能解析による創薬標的分子の解明	功刀 浩 …… 167
第3分野		
KH31024	超難溶性薬物の効率的製剤化に非晶質の特異性を活用する技術とその評価法の確立	吉岡 澄江 …… 175
KH31025	生薬及び漢方処方 of 科学的品質保証に関する研究	合田 幸広 …… 185
KH31026	食中毒細菌の新規迅速検査法の開発とその評価法に関する研究	工藤由起子 …… 194
KH31027	ハイスループット・ヒト型遺伝毒性試験系の構築	能美 健彦 …… 200
KH31028	ヒト肝細胞で置換された肝臓を持つマウスの医薬品開発への利用ー非拘束マウスの胆汁採取分析技術の確立ー	吉里 勝利 …… 210
KH31029	高度分析評価技術を応用した医薬品製剤開発および製造工程管理手法の研究	檜山 行雄 …… 218
KH31030	患者個別化薬物治療のための遺伝子タイピング法及びメタボロミクスの手法の開発に関する研究	斎藤 嘉朗 …… 226
KH31031	細胞医療に用いられる細胞組織利用医薬品の品質・安全性評価技術の開発	山口 照英 …… 235
KH31032	医薬品等の有効性・安全性を保証するための分析・解析技術の評価と標準化に関する研究	林 讓 …… 243
KH31033	医薬品適正使用のためのヒト薬物動態評価法の開発と応用（総合研究報告）	頭金 正博 …… 252
KH31033	医薬品適正使用のためのヒト薬物動態評価法の開発と応用（平成17年度報告）	頭金 正博 …… 257
KH31034	プロテオミクス及び構造生物学的アプローチ等を用いたバイオ医薬品の特性解析・品質評価技術の開発	川崎 ナナ …… 261

KH31035	生物由来製品のウイルス安全性に関する基盤研究	内田恵理子 ……	271
KH31036	臨床薬理学的視点による薬効ゲノム情報活用のための基盤研究	東 純一 ……	281
KH32074	IT技術を用いた低コストかつ高品質な大規模臨床試験実施基盤の構築	永井洋士 ……	288
第4分野			
KH41037	抗フリーラジカル療法を目指した基盤研究と創薬への応用	網脇祥子 ……	307
KH41038	ボツリヌス神経毒素有効成分を利用したジストニア・痙縮等の治療法の確立と筋萎縮性側索硬化症に対するdrug delivery systemの開発	梶 龍児 ……	315
KH42075	熱帯病・寄生虫症に対する稀少疾病治療薬の輸入・保管・治療体制の開発研究	名和行文 ……	319
第5分野			
KH51039	臍帯血移植患者へのドナーリンパ球輸注療法（DLI）の実用化	藤原成悦 ……	327
KH51040	アレルギーによる室内環境汚染の実態を評価する方法、および汚染の制御方法の開発に関する研究（総合研究報告）	安枝 浩 ……	336
KH51040	アレルギーによる室内環境汚染の実態を評価する方法、および汚染の制御方法の開発に関する研究（平成17年度報告）	安枝 浩 ……	342
KH51041	C型肝炎ウイルスの感染・複製系の確立とその応用による抗ウイルス療法の開発	脇田隆字 ……	349
KH51042	個体特性に着目した食品成分の骨粗鬆症に対する予防効果に関する研究	石見佳子 ……	359
KH51043	食品からの食中毒起因菌の高感度迅速検出法の開発とリスクマネージメントへの応用	山本茂貴 ……	367
KH51044	食品添加物等の新機能性に関する研究	広瀬雅雄 ……	372
KH51045	新規ミスマッチDNA特異的修飾試薬を用いた全ゲノムからの既知および未知の生活習慣病関連遺伝子のSNPs検出システムの開発	池田康行 ……	376
KH51046	気管支喘息、慢性閉塞性肺疾患（COPD）重症化機序の分子細胞システムとしての理解に基づく新たな制御方法の確立に関する研究	松本健治 ……	383
KH51047	呼吸器及び腸管粘膜免疫をターゲットとする新しいワクチンデリバリーの開発（総合研究報告）	竹森利忠 ……	387
KH51047	呼吸器及び腸管粘膜免疫をターゲットとする新しいワクチンデリバリーの開発（平成17年度報告）	竹森利忠 ……	395
KH51048	新しい粘膜アジュバントおよび粘膜ワクチンの開発に関する研究	長谷川秀樹 ……	401
KH51049	バイオテクノロジーによるワクチンの創製と改良技術の開発	松浦善治 ……	406

KH51050	可溶性ウイルス受容体等を利用した抗ウイルス剤の開発に関する研究	田口文広 …… 410
KH51051	ワクチン創生の新テクノロジーと新規ワクチンの開発	小島朝人 …… 418
KH51052	脂質輸送を制御する生活習慣病予防薬開発のための基礎的研究	最上知子 …… 422
KH51054	核酸封入ナノカプセルによるウイルス消毒薬、抗ウイルス薬の創薬に関する研究	武田直和 …… 428
KH51055	siRNA発現ライブラリーによる新興・再興感染症の原因ウイルスの複製に必須な遺伝子の検索および創薬への応用	森川 茂 …… 431
KH51056	プロテインチップ、DNAマイクロアレイ等の新しい技術を用いた診断法の有用性とその評価手法に関する研究（総合研究報告）	鈴木孝昌 …… 437
KH51056	プロテインチップ、DNAマイクロアレイ等の新しい技術を用いた診断法の有用性とその評価手法に関する研究（平成17年度報告）	鈴木孝昌 …… 442
KH51057	血管新生の制御による虚血系疾患治療薬の開発に関する基礎的研究	新見伸吾 …… 452
KH51058	天然抗酸化剤を利用した創薬化学	福原 潔 …… 459
KH51102	内因性幹細胞の動員、生着、心筋分化による重症心不全・再生療法の確立	長谷川浩二 …… 464
KH52076	インフルエンザ治療型単鎖抗体の開発に関する研究（総合研究報告）	浅沼秀樹 …… 466
KH52076	インフルエンザ治療型単鎖抗体の開発に関する研究（平成17年度報告）	浅沼秀樹 …… 471
第6分野		
KH61059	幹細胞等を用いた細胞組織医療機器の開発と評価技術の標準化	土屋利江 …… 479
KH61060	新しい修飾技術を用いた再生医療用生物由来素材の開発	岸田晶夫 …… 500
KH61061	霊長類ES細胞の無フィーダー、無血清培養を用いた新しい未分化維持増殖培養法と血液細胞分化制御系の開発	湯尾 明 …… 511
KH61062	疾患特異的T細胞吸着材の開発（総合研究報告）	澁谷統壽 …… 516
KH61062	疾患特異的T細胞吸着材の開発（平成17年度報告）	澁谷統壽 …… 524
第7分野		
KH71063	臓器移植患者の小腸及び肝組織を用いた遺伝子機能解析に基づくテラーメイド免疫抑制療法的确立に関する研究	乾 賢一 …… 531
KH71064	ヒト細胞を供給源とした再生医療の早期実現化を目指す有効性、安全性の検証システム的确立	梅澤明弘 …… 540
KH71065	創薬、臨床検査開発のためのヒト組織の有用性に関する研究ーヒト組織バンクの効率的運用のためのネットワーク作りー（総合研究報告）	松浦成昭 …… 548

KH71065	創薬、臨床検査開発のためのヒト組織の有用性に関する研究－ヒト組織バンクの効率的運用のためのネットワーク作り－（平成17年度報告）	松浦成昭 …… 554
KH71066	創薬基盤としての公共的ヒト組織バンクを中心とした肝組織・細胞の研究利用システムの構築	絵野沢 伸 …… 559
KH71067	EBMに基づく医薬品の安全性・有効性を確立するための大規模臨床データに関する学術情報の解析、評価に関する研究（総合研究報告）	森川 馨 …… 569
KH71067	EBMに基づく医薬品の安全性・有効性を確立するための大規模臨床データに関する学術情報の解析、評価に関する研究（平成17年度報告）	森川 馨 …… 575
KH71068	ヒト型遺伝毒性試験系の開発とそのバリデーション	本間正充 …… 591
KH71069	高機能保持ヒト肝細胞組込型細胞チップとナノセンサーによる新薬開発における薬物動態・毒性を評価する新規バイオセンサーの開発	永森静志 …… 601
KH71070	ケミカルゲノミクスによる難治固形癌に有効な主要抗癌剤の薬効貢献分子の探索と発見された分子を標的とする次世代抗癌剤の開発	西尾和人 …… 611
KH71071	外科手術摘出ヒト組織を用いたオーダーメイド医療の研究と遺伝多型を考慮したヒト肝細胞の代謝研究への応用に関する研究	大野泰雄 …… 617
KH72077	ヒト胎盤組織を用いた薬物の胎児移行性及び胎児毒性の定量的評価	澤田康文 …… 628
KH72078	ヒト組織提供医療機関としてのバンクシステム効率化と研究資源高度化に関する研究（総合研究報告）	小林真一 …… 634
KH72078	ヒト組織提供医療機関としてのバンクシステム効率化と研究資源高度化に関する研究（平成17年度報告）	小林真一 …… 640

第5分野

健康寿命延伸・予防診断・治療法の開発に関する研究

個体特性に着目した食品成分の骨粗鬆症に対する予防効果に関する研究

所属 独立行政法人 国立健康・栄養研究所

食品表示分析規格研究部

研究者

石見 佳子

研究要旨：本研究では大豆イソフラボンの生体利用性における個体特性に着目した骨粗鬆症の予防法を確立することを目的とする。本年度は6ヶ月間のイソフラボン摂取が、骨密度、骨代謝マーカー、血中イソフラボン及び各種ホルモン濃度に及ぼす影響を評価した。

分担研究者

内山 成人 大塚製薬株式会社 佐賀栄養製品研究所

岡 純 東京家政大学家政学部

上原 万里子 東京農業大学応用生物科学部

戸田 登志也 フジッコ株式会社

A. 目的

骨量は一旦減少すると回復は望めないことから、骨粗鬆症は予防が最も重要である。本研究の目的は、閉経期女性の骨量減少に対する大豆イソフラボン摂取の効果を個体特性を考慮に入れ検証し、より効果的な骨粗鬆症の予防法を確立することである。疫学調査によれば、心筋梗塞や骨粗鬆症などの生活習慣病の発症は、欧米人に比べてアジア人で低く、この理由の一つとしてアジア人が大豆を多く摂取していることが挙げられる。中でも大豆に含まれるイソフラボンは弱いエストロゲン作用を示すことから、我々はこれまでに閉経後骨粗鬆症モデル動物を用いて、大豆イソフラボンが骨量減少を抑制することを報告してきた。一方、日本で行なわれた疫学調査及び人を対象とした介入試験では、大豆イソフラボンの有効性について必ずしも一致した見解は得られていない。これらの異なる結果は、対象者の個体差によるものであると考えられる。一方、現在イソフラボンの骨に対する作用は、ダイゼインの代謝産物であり、活性の本体であると考えられているエクオールは、産生に影響を受けることが明らかにされている。ところがエクオールの腸管における産生には個体差

があり活性の本体であると考えられているエクオールの産生に影響を受けることが明らかにされている。ところがエクオールの腸管における産生には個体差があり、日本人では約50%が非産生者であることが報告されている。そこで、閉経期女性を対象に、大豆イソフラボンの介入試験を行ない、エクオールの産生能と骨量減少を抑制する効果について、相関関係の有無を検討する。我々はすでに137名の被験者についてパイロット試験を開始しているが、今回さらに母集団を増やすため、新たに47名の参加者を募集し、試験を開始した。

B. 方法

[対象者]：閉経後1-5年を経過した女性を募集した。対象者は以下の条件を満たす者である：
1) 閉経後1年以上かつ5年以下で、しかもこの2年間で女性ホルモンによる治療を受けたことがない者
2) この2年間に規則的なスポーツトレーニングを実施していない者
3) 現在骨粗鬆症や高脂血症の治療薬を使用していない者。

[試験群]上記被験者を対象に採便を行ない、各人のエクオール産生能の有無を調べ、エクオール産

生者と非産生者の割合が均等になるように 1) 対象群、2) イソフラボン摂取群の 2 群に分ける。プラセボコントロール二重盲検法を採用する。

[倫理面への配慮] 被験者の人権擁護のための配慮

1) 本研究の遂行に当っては、本研究所所定の「人を対象とする実験・調査等に関する倫理指針」に基づくことはもちろんのこと、関連法規を厳守して被験者の人権と安全性を最大限に尊重して実施する。

1) 被験者のプライバシーに関する事項は本人の同意なしに公開しない。

インフォームドコンセント

1) 研究協力希望者には、予め本研究の目的、実験の主旨、方法および危険の可能性、得られる成果について文書を添えて口頭にて説明を行い、研究に対して十分な理解と参加の同意が得られかつ必要事項および捺印のある同意書が得られた者を被験者とする。

1) 被験者は実験から離脱する自由を常に保障され、また、離脱によりいかなる不利益も被らないことが保障されていることを明らかにする。

[イソフラボンの摂取] 大豆イソフラボン配糖体（フジフラボン P40）を毎日 75mg（アグリコン換算 47mg）を 2 年間摂取してもらう。対照群にはプラセボカプセルを摂取してもらう。

[測定項目] 大腿骨、腰椎、全身骨密度及び身体組成をホロジック社 QDR-4500 を用いる DXA 法により測定した。血中骨代謝および脂質代謝マーカー、ホルモン濃度、血中および尿中イソフラボン濃度の測定を行なった。栄養・生活に関するアンケートおよび面接調査を行なった。

[フラクトオリゴ糖摂取時のダイゼイン代謝産物と腸内フローラの変動] エクオール産生に及ぼすフラクトオリゴ糖の影響を、昨年引き続きラットを用いて検討した。

[統計解析] baseline と 6 ヶ月の結果との間の有意差検定は、対応のある Student's t-test により解析した。2 群間の有意差検定は Student's t-test を行ない、 $p < 0.05$ を有意とした。

C. 結果

新たに募集した 47 名について、糞便を用いてエクオールの産生能を測定した結果、産生者 60.4%、

非産生者 39.6%であった。さらに、これらの被験者をイソフラボン群およびプラセボ群に分け、イソフラボンの介入試験を開始し、6 ヶ月及び 1 年の測定を行なった。解析は以前に募集した被験者と合わせてプラセボ群 51 名、イソフラボン群 46 名について 6 ヶ月目の結果について行なった。

1) 基礎データ：Baseline 及び 6 ヶ月の年齢、体重、身長、BMI、閉経後年数は両群間で差はなかった (Table 1)。

2) 血液生化学データ：血中エストラジオール (E2)、骨型アルカリフォスファターゼ (B-ALP)、尿中デオキシピリジノリン (DPD)、血中脂質の 6 ヶ月間の変化率は、プラセボ群とイソフラボン群の間で有意な差は認められなかった (Table 2)。試験開始 6 ヶ月後の血中 E2 濃度は両群で低下していた。

3) 新たに募集した被験者について、糞便中エクオール産生能が認められた 26 名のうち、イソフラボン摂取 6 ヶ月後の 24 時間尿中にエクオールが検出された者は 24 名であった。糞便中エクオール産生が認められなかった 14 名はイソフラボンを 6 ヶ月間摂取してもエクオール産生は認められなかった。

4) Baseline の血中及び尿中ダイゼイン、ゲニステイン及びグリシテイン濃度は両群間で有意な差は認められなかったが、エクオール濃度はエクオール産生者で高値傾向を示した。6 ヶ月後の血中、尿中イソフラボン濃度は、プラセボ群に比べてイソフラボン摂取群で有意に高値を示した (Table 3)。イソフラボン摂取 6 ヶ月後では、エクオール産生者の血中エクオール濃度は非産生者より有意に高値を示し、ダイゼインからエクオールへの代謝には個体特性があることが示唆された (Fig.1)。

5) 6 ヶ月間の骨密度の変化率は、大腿骨近位部においてプラセボ群及びイソフラボン群で低下したが、両群間に有意な差は認められなかった (Table 4)。一方、糞便によりエクオール産生能を評価し、骨密度の変化率を産生者と非産生者に分けて解析したところ、全身から頭部を除いた sub whole body 及び大腿骨頸部の骨密度の低下率は、非産生者に比べて産生者で低かった (Fig.2)。

6 ヶ月目の栄養素（カルシウム、ビタミン D、ビタミン K、たんぱく質）およびイソフラボン摂取量、エネルギー摂取量は両群間で差は認められなかった (Table 1)。

7) 試験開始 1 年後の血中 E2、FSH、LH、プロゲステロン濃度は、プラセボ群、イソフラボン群ともに baseline に比べて有意に低値を示したが、両群間に有意な差は認められなかった。血中 TSH、T3、T4 濃度は両群ともに若干の変動があったが、全て正常範囲であった。

8) 動物試験の結果から、FOS により増加するエクオール産生能には *Bifidobacterium* 属、*Lactbacillus murinus* または *L. animalis* が関与する可能性が示唆された。

考察

本研究はイソフラボンの骨粗鬆症予防効果を個体特性に基づいて解析するとともに、安全性について検討するものである。募集した被験者は、血中エストロジオール濃度が 20pg/ml 以下であることから、閉経後であることが明らかである。

本研究ではイソフラボンの代謝に関する個体特性として、エクオールの産生能に着目した。糞便によるエクオール産生の解析では、エクオール産生者は全体の 60.4% であり、糞便中にエクオール産生が認められた者は、24 時間尿中にエクオールが検出されたことから、エクオール産生能の判定として糞便での測定は妥当であったと考えられた。また、血中のエクオール濃度を測定することにより、イソフラボン産生の有無を判断することができると考えられた。今後は尿中、血中濃度ともにカットオフ値を設定する必要がある。また、動物試験によりエクオール産生菌の候補が同定された。

腰椎、大腿骨近位部、全身の骨密度の測定を行ったところ、6 ヶ月間の変化率は、プラセボ群とイソフラボン群の間で有意な差は認められなかった。一方、糞便によるエクオール産生能の有無に基づき骨密度の変化率を産生者と非産生者に分けて解析したところ、全身から頭部を除いた sub whole body 及び大腿骨近位部の骨密度の低下率は、エクオール非産生者に比べて産生者で低かった。これらのことから、少なくとも 6 ヶ月間のイソフラボン配糖体 (アグリコン換算 47mg) の摂取は、エクオール産生者において骨代謝を改善する可能性が示唆された。

大豆イソフラボンの安全性に関して、1 年間の大豆イソフラボン配糖体 75mg/日 (アグリコン換算 47mg) 摂取は、閉経後女性の血中の性ホルモン濃

度に影響を及ぼさないことが示唆された。

結論

閉経後女性を対象とした大豆イソフラボン (配糖体 75mg) の 6 ヶ月間の介入は、骨代謝マーカー及び骨密度には影響しないが、エクオール産生能を考慮して解析を行なうと、エクオール産生者の全身及び大腿骨近位部の骨密度の低下率は非産生者に比べて有意に低いことが明らかになった。

研究報告

1. 論文発表

- 1) Wu J, Oka J, Higuchi M, Tabata I, Toda T, Fujioka M, Fuku N, Teramoto T, Okuhira T, Ueno T, Uchiyama S, Urata K, Yamada K, Ishimi Y: Cooperative effects of isoflavone and exercise on bone and lipid metabolism in postmenopausal Japanese Women: a randomized placebo-controlled trial. *Metabolism* 55: 423-433, 2006
- 2) Koshihara M, Masuyama R, Uehara M, Suzuki K. Reduction in dietary calcium/phosphorus ratio reduces bone mass and strength in ovariectomized rats enhancing bone turnover. *Biosci Biotechnol Biochem.* 69:1970-1973, 2005.
- 3) Matsuzaki H, Katsumata SI, Uehara M, Suzuki K, Nakamura K. Effects of high calcium intake on bone metabolism in magnesium-deficient rats *Magn Res.* 18: 97-102, 2005.

2. 学会発表

- 1) 大友拓也、呉堅、岡純、戸田登志也、内山成人、上原万里子、石見佳子他 4 名 個体特性に着目した大豆イソフラボンの骨粗鬆症予防効果及び運度との併用効果 日本薬学会 (2006・仙台) .
- 2) 上原万里子、太田篤胤、勝間田真一、武藤彩乃他 4 名 : Daidzein 代謝産物の生体内動態におよぼすフラクトオリゴ糖の影響, 日本農芸化学会 2005 年度大会講演要旨集 p118 (2005・札幌).

G. 知的所有権の取得状況

なし

Table 1. Characteristics of subjects by study groups at baseline and 6 months of intervention

		Placebo	Isoflavone	P vs Iso
		(n = 51)	(n = 46)	
Age (y)		54.86 (3.37)	54.04 (2.92)	NS
Years since menopause (y)		3.50 (2.02)	2.78 (1.40)	NS
Height (cm)				
	Baseline	157.47 (6.48)	156.33 (4.55)	NS
	After 6 mo	157.27 (6.39)	156.24 (4.57)	NS
Weight (kg)				
	Baseline	53.57 (7.49)	53.60 (8.10)	NS
	After 6 mo	53.20 (7.62)	53.02 (8.56)	NS
BMI (kg/m ²)				
	Baseline	21.59 (2.59)	21.95 (3.21)	NS
	After 6 mo	21.50 (2.62)	21.74 (3.34)	NS
Daily intake				
Isoflavone (mg)*				
	Baseline	49.20 (29.77)	47.90 (27.79)	NS
	After 6 mo	44.54 (28.97)	38.85 (26.46)	NS
Calcium (mg)				
	Baseline	666.20 (202.80)	649.64 (235.76)	NS
	After 6 mo	630.04 (210.20)	568.06 (210.56)	NS
Vitamin D (µg)				
	Baseline	8.44 (4.93)	9.34 (4.84)	NS
	After 6 mo	6.97 (4.26)	6.91 (3.76)	NS
Vitamin K (µg)				
	Baseline	391.16 (169.32)	344.37 (194.66)	NS
	After 6 mo	353.54 (159.80)	330.32 (238.20)	NS
Protein (g)				
	Baseline	75.19 (13.71)	72.50 (14.45)	NS
	After 6 mo	71.47 (15.63)	70.85 (15.44)	NS
Total energy (kcal)				
	Baseline	2003.04 (336.24)	1900.55 (336.32)	NS
	After 6 mo	1897.19 (416.70)	1853.44 (342.45)	NS

*Except isoflavone capsules used for intervention.

Table 2. Serum estradiol, bone and lipid biomarkers by study groups at baseline and 6 months intervention

		Placebo	Isoflavone	P vs Iso
		(n = 49)	(n = 45)	% change
Estradiol (pg/mL)	Baseline	12.70(4.10)	12.38(3.32)	
	After 6 mo	11.14(3.04)**	10.52(1.17)**	
	% change	-8.81(17.85)	-10.65(19.43)	NS
Osteocalcin (ng/mL)	Baseline	10.59(2.69)	8.87(1.95)	
	After 6 mo	10.08(2.52)	8.80(2.12)	
	% change	-3.6(15.77)	0.59(20.38)	NS
B-ALP (U/L)	Baseline	29.43(9.91)	26.96(6.99)	
	After 6 mo	28.82(8.40)	27.21(6.26)	
	% change	-0.46(13.15)	3.01(18.68)	NS
DPD (nmol/L/mmol/L creatinine)	Baseline	7.44(1.79)	6.81(2.33)	
	After 6 mo	7.33(2.04)	6.76(1.51)	
	% change	1.49(28.07)	4.78(25.45)	NS
Total cholesterol (mg/dL)	Baseline	228.98(35.11)	231.84(29.57)	
	After 6 mo	221.86(38.15)	233.82(32.88)	
	% change	-2.21(14.24)	1.34(11.90)	NS
HDL-cholesterol (mg/dL)	Baseline	70.47(15.09)	75.09(22.21)	
	After 6 mo	69.78(13.77)	73.40(20.32)	
	% change	-0.34(9.50)	-1.07(13.50)	NS
TG (mg/dL)	Baseline	99.96(47.47)	109.42(73.47)	
	After 6 mo	98.59(62.82)	98.67(43.62)	
	% change	0.24(32.44)	4.48(37.46)	NS

** P < 0.01, significantly different from baseline.

Table 3. Serum and urine concentrations of isoflavones by study groups at baseline and 6 months intervention

Serum Isoflavones		Placebo	Isoflavone	P vs Iso
		(n = 47)	(n = 44)	After 6 mo
Daidzein (nmol/L)	Baseline	180.8 (154.5)	173.4 (127.5)	
	After 6 mo	267.9 (281.3)	782.4 (749.7)***	P<0.001
Genistein (nmol/L)	Baseline	210.0 (183.1)	244.0 (226.1)	
	After 6 mo	261.1 (396.8)	358.0 (341.1)*	NS
Glycitein (nmol/L)	Baseline	57.8 (41.0)	54.08 (46.87)	
	After 6 mo	55.8 (42.2)	165.6 (172.0)***	P<0.001
Equol (nmol/L)	Baseline	74.1 (224.7)	96.18 (236.3)	
	After 6 mo	36.6 (146.3)	204.2 (366.6)*	P<0.01
Urinary Isoflavones				
Daizdein (μ mol/L)	Baseline	10.2 (13.1)	6.72 (9.08)	
	After 6 mo	12.1 (15.7)	39.4 (45.0)***	P<0.001
Genistein (μ mol/L)	Baseline	4.29 (5.64)	3.38 (4.07)	
	After 6 mo	5.81 (10.9)	10.1 (14.6)**	NS
Glycitein (μ mol/L)	Baseline	1.91 (2.77)	1.09 (1.23)	
	After 6 mo	1.71 (1.81)	14.0 (17.0)***	P<0.001
Equol (μ mol/L)	Baseline	1.98 (4.27)	3.15 (5.22)	
	After 6 mo	6.66 (13.95)	12.0 (24.2)*	NS

* < 0.05; ** < 0.01; *** < 0.001 significantly different from baseline

Table 4. Body composition and BMD of study groups at baseline and 6 month intervention.

	Placebo (n = 51)	Isoflavone (n = 46)	P vs Iso % change
Sub-whole body BMD (g/cm ²)			
Baseline	0.85(0.07)	0.85(0.07)	
After 6 mo	0.85(0.08)	0.84(0.07)	
% change	-0.52(3.74)	-0.62(1.24)	NS
Whole body lean mass (kg)			
Baseline	38.0(4.0)	37.8(3.8)	
After 6 mo	38.2(4.1)	37.9(4.1)	
% change	0.62(2.26)	0.23(2.09)	NS
Whole body fat mass (kg)			
Baseline	16.3(4.9)	16.5(5.7)	
After 6 mo	16.2(4.8)	16.2(5.8)*	
% change	-0.68(6.86)	-1.97(8.43)	NS
Lumbar Spine BMD (g/cm ²)			
Baseline	0.92(0.14)	0.88(0.12)	
After 6 mo	0.91(0.14)	0.87(0.12)	
% change	-0.59(2.63)	-0.69(2.48)	NS
Total hip BMD (g/cm ²)			
Baseline	0.79(0.12)	0.79(0.12)	
After 6 mo	0.78(0.12)**	0.78(0.11)*	
% change	-0.88(2.08)	-0.86(2.21)	NS
Femoral neck BMD (g/cm ²)			
Baseline	0.68(0.10)	0.68(0.10)	
After 6 mo	0.67(0.09)*	0.67(0.09)	
% change	-0.98(3.54)	-0.26(4.17)	NS
Trochanter BMD (g/cm ²)			
Baseline	0.60(0.11)	0.59(0.09)	
After 6 mo	0.59(0.09)	0.59(0.09)	
% change	-0.77(3.18)	-0.35(3.14)	NS
Trunk fat mass (kg)			
Baseline	7.3(3.0)	7.6(3.2)	
After 6 mo	7.1(2.9)	7.3(3.3)*	
% change	-2.62(9.62)	-4.07(13.39)	NS

* P<0.05 ; ** P<0.01 significantly different from baseline

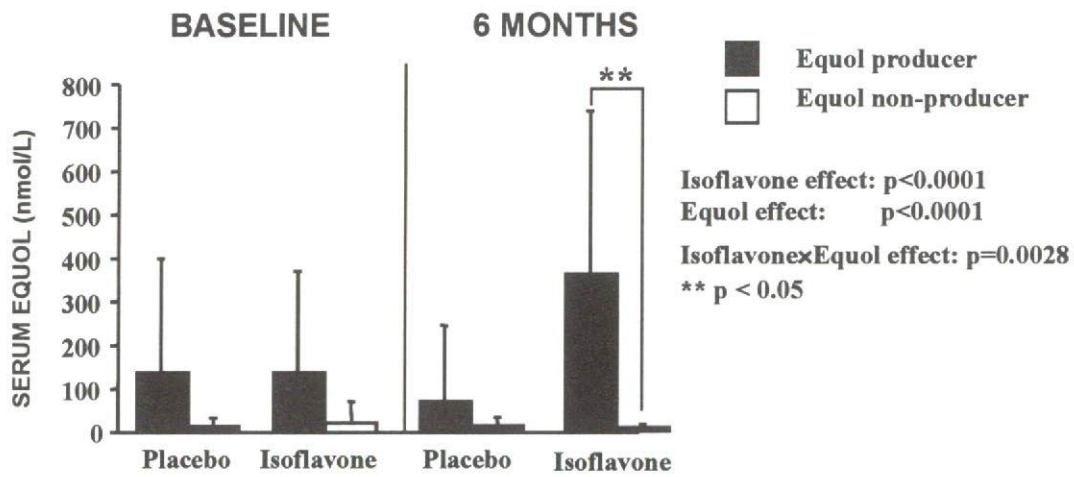
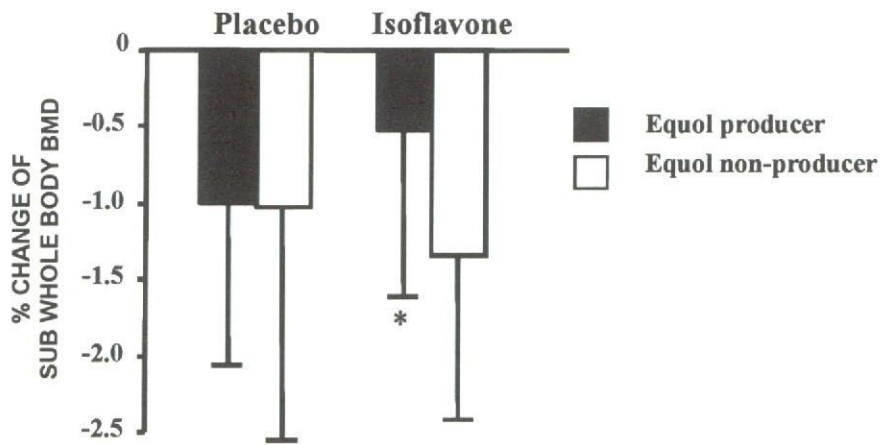


Fig1. Serum concentrations of equol by study groups at baseline and 6 months intervention.

Sub-whole body BMD



Total hip BMD

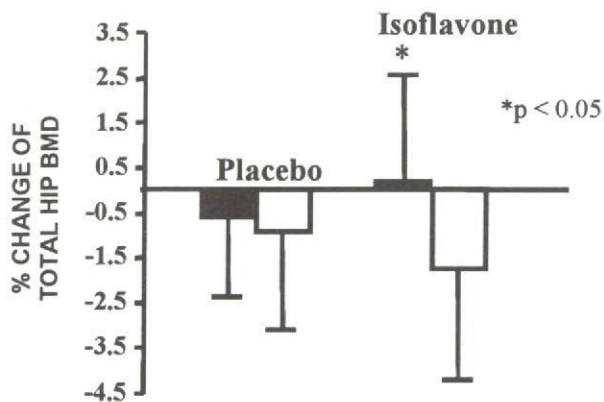


Fig.2 Mean percent change in BMD at sub-whole body and total hip by study groups at 6month intervention.

平成17年度

創薬等ヒューマンサイエンス研究
重点研究報告書

平成18年7月31日発行

発行 財団法人 ヒューマンサイエンス振興財団

〒103-0001 東京都中央区日本橋小伝馬町13番4号
共同ビル（小伝馬町駅前）4F
電話 03(3663)8641 FAX 03(3663)0448

印刷 株式会社 ソーラン社