

平成18年度

政策創薬総合研究
重点研究報告書（Ⅱ）

平成18年度

政策創薬総合研究

重点研究報告書（Ⅱ）

目 次

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 ……	589
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 ……	636
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 ……	656
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 ……	671
KH51044	食品添加物等の新機能性に関する研究	広瀬雅雄 ……	680
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 ……	691
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 ……	707
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 ……	720
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 ……	728
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 ……	740
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 ……	761
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 ……	772
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 ……	783
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 ……	795
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 ……	814
KH51058	天然抗酸化剤を利用した創薬化学	福原 潔 ……	826
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 ……	836
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 ……	839
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 ……	919
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 ……	939
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の確立に関する研究	乾 賢一 ……	951
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の確立	梅澤明弘 ……	966

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 ……	979
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 ……	1000
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 ……	1021
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 ……	1042
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 ……	1054
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 ……	1070
KHB1201	タンパクリン酸化酵素SIKの糖・脂質代謝における役割と創薬標的評価系の開発	竹森 洋 ……	1080
KHB1202	家族性黄斑変性カニクイザルを用いた加齢黄斑変性の新規治療及び予防薬の開発	寺尾 恵治 ……	1086
KHC1203	弱毒性ウイルスワクチンの品質向上、生産性向上に関する研究	大隈 邦夫 ……	1090
KHC1204	チオレドキシシンなど抗酸化反応性活性酸素種処理分子の高発現を促す新しい健康増進医薬の開発	井上 達 ……	1096
KHC2206	腹膜癒着予防剤の開発と応用	土肥多恵子 ……	1106
KHD1205	ヒト乾燥羊膜の機能再生医療材料への実用化に関する研究	阿久津英憲 ……	1111
KHD2207	ヒト由来細胞・組織バンクの活用拡大のためのシステム構築と研究資源の高度化に関する研究	後藤 雄一 ……	1115

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
栄養疫学プログラム生体指標プロジェクト
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1年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血中の各種ホルモン濃度に及ぼす影響を評価するとともに、2年目の骨密度等の測定を行なった。

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、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。今年度は1年目の結果の解析及び2年目の測定を行なった。

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。
- 2) 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。
- 2) 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。

[統計解析] Baseline と 1 年目の間の有意差検定は、SPSS(Ver14)を用いて対応のある Student's t-test により、2 群間の検定は Student's t-test を行ない、 $p < 0.05$ を有意とした。

[ダイゼインとその代謝産物の骨量減少抑制効果の差異] OVX マウスに腸内細菌を不活性化するカナマイシン (KN) を配合した飼料、ダイゼイン配合飼料、KN およびダイゼイン配合飼料を摂取させ (OVX + KN, OVX + KN+Da), 4 週間後に解剖し、血液、子宮、大腿骨を摘出して評価した。

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、今年度は 1 年目の結果の解析及び 2 年目の測定を行なった。解析は Baseline では以前に募集した被験者と合わせたプラセボ群 51 名、イソフラボン群 46 名、1 年後はプラセボ群 47 名 (4 名離脱)、イソフラボン群 46 名の結果について行なった。

1) 基礎データ：Baseline 及び 1 年の年齢、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：血中エストロジオール (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 1 年間の変化率は、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 1 年後の血中 E2 濃度は両群で低下していた。

3) 介入前および介入 6 ヶ月後では、糞便中エクオール産生能が認められなかった被験者 (エクオール非産生者；9 名、14 名) は、いずれも 24 時間尿にエクオールが検出されなかった。しかしながら、介入 1 年後では、介入前に糞便中エクオール産生能が認められなかった 13 名の内、2 名で 24 時間尿にエクオールが検出された。また、介入前に糞便中エクオール産生能が認められた被験者 (エクオール産生者) では、介入前が 78.3%、介入 6 ヶ月後が 92.3%、介入 12 ヶ月後は 71.4%が、24 時間尿中にエクオールが検出された。

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。1 年後の血中、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 1 年後では、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) 時間分解蛍光免疫測定法によって測定した被験者の 1 年後の血中エクオール濃度はプラセボ群で 48.6 ± 18.1 nmol/L、イソフラボン摂取群では 165.7 ± 45.8 nmol/L であり、6 ヶ月目と比較する

と若干高めの値を示した。イソフラボン摂取群をエクオール産生者と非産生者に分けて解析すると、非産生者ではイソフラボンを摂取しているにも拘らず、血中エクオールは低値傾向を示した。産生者は非産生者に比し高値傾向を示した。また、エクオール/ダイゼイン比では、主因子のエクオール効果が有意となった (Fig. 2)。

6) 試験開始 1 年後の大腿骨頸部と Ward's 三角部の骨密度は、プラセボ群では低下したが、イソフラボン摂取群では統計学的に有意な低下は認められなかった。一方、骨密度の変化率は両群間に有意な差は認められなかった (Table 4)。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、イソフラボン群のエクオール産生者では、6 ヶ月では全身から頭部を除いた sub whole body 及び大腿骨頸部、1 年では大腿骨近位部とその一部である inter trochanter 部の骨密度の低下率が、非産生者に比べて産生者で有意に低かった。一方、プラセボ群では両群の骨密度に有意な差は認められなかった。(Fig.3)。体脂肪量はイソフラボン群では、エクオール非産生者の体脂肪重量および四肢の脂肪重量の変化率は 1 年で増加したが、エクオール産生者では低下し、非産生者に比べて有意な差が認められた。

7) 1 年目の栄養素 (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)。イソフラボン (アグリコン換算) の食事からの摂取量は 25~31mg/日であった。

8) 試験開始 1 年後の血中エストロジオール、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 濃度は若干の変動があったが、全て正常範囲であった (Table 5)。

9) 閉経後骨粗鬆症モデルマウスにおいて、カナマイシン投与により腸内細菌の活性が低下し、ダイゼインからエクオールや O-DMA への代謝が阻害されると、ダイゼイン摂取時の骨量減少抑制作用も減弱することが明らかとなった。

10) 閉経後骨粗鬆症モデルマウスにおいて、子宮

に比し、骨に対するイソフラボンの作用が、少量で強くあらわれることを経口投与でも確認した。

D. 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。被験者は健康な閉経後女性であり、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確認された。

[エクオール産生能]

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、ダイゼインの代謝産物である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、エクオール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には腸内細菌が重要な働きをしていることが確認された。

[イソフラボンの骨代謝に対する有効性]

腰椎、大腿骨近位部、全身の骨密度の測定を行なったところ、1 年間の変化率は、プラセボ群とイソフラボン群の間に有意な差は認められなかったが、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、大腿骨近位部及び inter trochanter 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。また、全身の体脂肪量についても非産生者に比べて産生者で増加率が低かった。これらのことから、1 年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及び脂質代謝を改善する可能性が示唆された。

現在までに報告されている諸外国におけるイソフラボンの介入試験では、50~100mg/日のイソフラボン摂取が骨密度の減少を抑制すると報告されているが、これらの試験では日常の食生活におけるイソフラボン摂取量はほぼゼロにコントロールされてい

る。一方、日本人は日常的にイソフラボンを摂取していることから、イソフラボンの介入効果が得られにくいことが考えられる。今回の試験により、個々人のエクオール産生の有無を評価することで、イソフラボンの骨代謝に対する有効性が検証できる可能性が示唆された。

なお、カルシウムの摂取量は両群ともに600mg/日以上であったことから、今回の結果は十分なカルシウム摂取の上で得られた結果である事を強調したい。

[イソフラボンの安全性]

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/日）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。栄養調査では、一日当たりのイソフラボン摂取量はアグリコン換算で25~31mg/日であった。今回の試験ではアグリコン換算で47mg/日のイソフラボンを介入したことから、本試験におけるイソフラボンアグリコンとしての一日の全摂取量は75mgとなる。

これは食品安全委員により報告された、一日の安全なイソフラボンアグリコンの摂取上限値である70~75mgに相当する。本試験により、閉経後女性において、75mg/日（アグリコン換算）のイソフラボン摂取は、血中の性ホルモン濃度に影響を与えないことが示された。

E. 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/日（アグリコン換算47mg/日）の1年間の介入は、骨密度には大きな影響を与えないが、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。また、同摂取は閉経後女性の血中の性ホルモン濃度に影響を与えないことが示された。

F. 研究報告

1. 論文発表

1. Wu J, Oka J, Tabata I, Higuchi M, Toda T, Fuku N, Ezaki J, Sugiyama F, Uchiyama S, Yamada K, Ishimi Y. Effects of isoflavone and exercise on bone and lipid metabolism in postmenopausal Japanese women: One-year randomized placebo-controlled trial. *J Bone Miner Res* 21 : 780-9, 2006
2. Wu J, Oka J, Ezaki J, Ohtomo T, Ueno T, Uchiyama S, Toda T, Uehara M, Ishimi Y. Possible role of equol status in the effects of isoflavone in bone and fat mass in postmenopausal Japanese women: randomized placebo-controlled trial. *Menopause* in press.
3. Katsumata SI, Matsuzaki H, Tsuboi R, Uehara M, Suzuki K. Moderate magnesium-restricted diet affects bone formation and bone resorption in rats. *Magnes Res.* 19:12-18, 2006.
4. Katsumata S, Tsuboi R, Uehara M, Suzuki K. Dietary iron deficiency decreases serum osteocalcin concentration and bone mineral density in rats. *Biosci Biotechnol Biochem.* 70: 2547-2550, 2006.

2. 学会発表

1. 石見佳子、呉堅、岡純、戸田登志也、内山成人、上原万里子他3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: 第24回日本骨代謝学会(2006・東京)
2. Ishimi Y, Oka J, Tabata I, Wu J. et al.: Effects of isoflavone and exercise on bone mineral density and fat mass in postmenopausal Japanese women. 28th Annual Meeting of the American Society for Bone and Mineral Research (2006・Philadelphia)
3. Ishimi: Y Upper limit for isoflavone recommendation - Perspectives of the Japanese recommendation. 7th International Soy Symposium (2007・Bangkok)
4. 勝間田真一、藤岡舞子、上原万里子、鈴木和春他3名: Daidzeinとその代謝産物の骨量減少抑制効果の差異, 日本農芸化学会 2006年度大会講演要旨集 p118 (2006・京都).

G. 知的所有権の取得状況

なし

Table 1. Characteristics of subjects by study groups at baseline and 1 year 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 1 y	157.02 (6.49)	156.10 (4.57)	NS
Weight (kg)				
	Baseline	53.57 (7.49)	53.60 (8.10)	NS
	After 1 y	52.98 (8.23)	52.55 (8.22)	NS
BMI (kg/m ²)				
	Baseline	21.59 (2.59)	21.95 (3.21)	NS
	After 1 y	21.46 (2.82)	21.60 (3.43)	NS
Daily intake				
Isoflavone (mg)*				
	Baseline	30.93 (19.20)	30.37 (17.35)	NS
	After 1 y	28.90 (21.44)	25.01 (15.86)	NS
Calcium (mg)				
	Baseline	666.20 (202.80)	649.64 (235.76)	NS
	After 1 y	609.87(179.84)	571.17 (199.49)	NS
Vitamin D (µg)				
	Baseline	8.44 (4.93)	9.34 (4.84)	NS
	After 1 y	8.13 (5.22)	7.90 (5.17)	NS
Vitamin K (µg)				
	Baseline	391.16 (169.32)	344.37 (194.66)	NS
	After 1 y	343.90 (185.29)	338.10 (187.95)	NS
Protein (g)				
	Baseline	75.19 (13.71)	72.50 (14.45)	NS
	After 1 y	69.70 (14.30)	67.30 (16.00)	NS
Total energy (kcal)				
	Baseline	2003.04 (336.24)	1900.55 (336.32)	NS
	After 1 y	1861.2 (379.20)	1811.40 (341.20)	NS

*Except isoflavone capsules used for intervention. Isoflavone aglycone equivalent.

Table 2. Serum estradiol, bone and lipid biomarkers by study groups at baseline and 1 year Intervention

		Placebo (n = 49)	Isoflavone (n = 45)	P vs Iso % change
Estradiol (pg/mL)	Baseline	12.70(4.10)	12.38(3.32)	
	After 1 y	12.98(7.31)	11.98(2.94)	
	% change	6.09(57.71)	1.20(23.80)	NS
Osteocalcin (ng/mL)	Baseline	10.59(2.69)	8.87(1.95)	
	After 1 y	9.93(2.42)*	8.79(2.20)	
	% change	-6.68(15.77)	-0.30(12.46)	NS
B-ALP (U/L)	Baseline	29.43(9.91)	26.96(6.99)	
	After 1 y	29.02(7.95)	27.47(7.50)	
	% change	-4.35(11.22)	1.02(17.63)	NS
DPD (nmol/L/mmol/L creatinine)	Baseline	7.44(1.79)	6.81(2.33)	
	After 1 y	6.79(1.83)*	6.61(1.76)	
	% change	-9.71(24.33)	2.93(35.44)	NS
Total cholesterol (mg/dL)	Baseline	228.98(35.11)	231.84(29.57)	
	After 1 y	228.59(28.72)	232.25(36.27)	
	% change	-1.35(10.30)	-0.33(10.15)	NS
HDL-cholesterol (mg/dL)	Baseline	70.47(15.09)	75.09(22.21)	
	After 1 y	72.76(15.37)	77.63(20.68)	
	% change	2.05(9.66)	1.14(11.03)	NS
TG (mg/dL)	Baseline	99.96(47.47)	109.42(73.47)	
	After 1 y	101.80(65.90)	97.23(57.64)	
	% change	0.91(343.93)	-7.08(58.09)	NS

* P < 0.05, significantly different from baseline.

Table 3. Serum and urine concentrations of isoflavones by study groups at baseline and 1year Intervention

Serum Isoflavones		Placebo	Isoflavone	P vs Iso
		(n = 47)	(n = 44)	
Daidzein (nmol/L)	Baseline	180.8 (154.5)	173.4 (127.5)	NS
	After 1 year	359.5 (551.4)	1117.3 (1417.2)***	P<0.01
Genistein (nmol/L)	Baseline	210.0 (183.1)	244.0 (226.1)	NS
	After 1 year	375.7 (570.6)	592.5 (813.8)*	NS
Glycitein (nmol/L)	Baseline	57.8 (41.0)	54.08 (46.87)	NS
	After 1 year	74.8 (42.2)	249.6 (345.6)***	P<0.01
Equol (nmol/L)	Baseline	74.1 (224.7)	96.18 (236.3)	NS
	After 1 year	151.4 (351.8)	432.9 (490.3)*	P<0.01
Urinary Isoflavones				
Daizdein (μ mol/L)	Baseline	10.2 (13.1)	6.72 (9.08)	NS
	After 1 year	8.26(9.78)	18.6 (20.1)***	P<0.01
Genistein (μ mol/L)	Baseline	4.29 (5.64)	3.38 (4.07)	NS
	After 1 year	3.35 (3.74)	656 (14.2)**	NS
Glycitein (μ mol/L)	Baseline	1.91 (2.77)	1.09 (1.23)	NS
	After 1 year	1.49 (2.40)	7.12 (7.34)***	P<0.001
Equol (μ mol/L)	Baseline	1.98 (4.27)	3.15 (5.22)	NS
	After 1 year	3.72 (8.20)	11.6 (19.2)*	NS

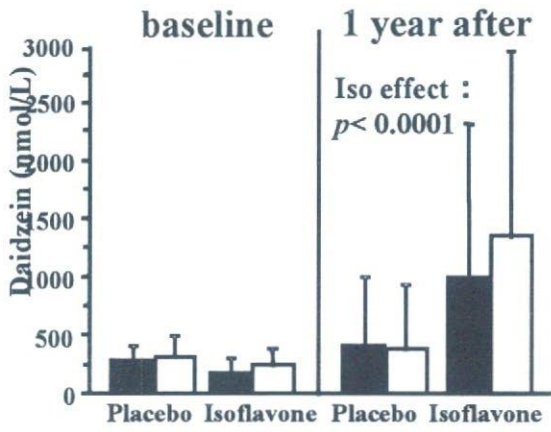
* < 0.05; ** < 0.01; *** < 0.001 significantly different from baseline

Table 4. Body composition and BMD of study groups at baseline and 1 year intervention.

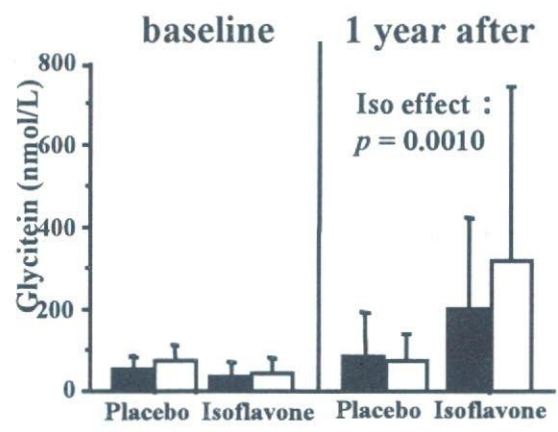
		Placebo (n = 51)	Isoflavone (n = 46)	P vs Iso % change
Sub-whole body BMD (g/cm ²)	Baseline	0.85(0.07)	0.85(0.07)	
	After 1 y	0.83(0.08)*	0.84(0.07)*	
	% change	-1.57(1.55)	-1.57(1.39)	NS
Lumbar Spine BMD (g/cm ²)	Baseline	0.92(0.14)	0.88(0.12)	
	After 1 y	0.89(0.13)*	0.86(0.13)*	
	% change	-0.97(2.60)	-1.71(2.63)	NS
Total hip BMD (g/cm ²)	Baseline	0.79(0.12)	0.79(0.12)	
	After 1 y	0.77(0.11)*	0.78(0.12)*	
	% change	-1.70(2.51)	-1.49(2.30)	NS
Femoral neck BMD (g/cm ²)	Baseline	0.68(0.10)	0.68(0.10)	
	After 1 y	0.66(0.09)*	0.67(0.09)	
	% change	-1.85(3.20)	-1.02(3.66)	NS
Trochanter BMD (g/cm ²)	Baseline	0.60(0.11)	0.59(0.09)	
	After 1 y	0.58(0.11)*	0.59(0.09)*	
	% change	-1.67(3.66)	-1.42(2.47)	NS
Ward's triangle BMD (g/cm ²)	Baseline	0.54(0.15)	0.52(0.09)	
	After 1 y	0.50(0.13)*	0.51(0.12)	
	% change	-2.84(5.51)	-1.20(6.11)	NS

* P<0.05 ; significantly different from baseline

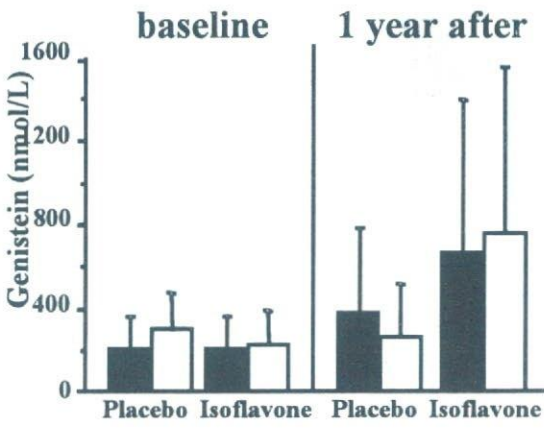
Daidzein



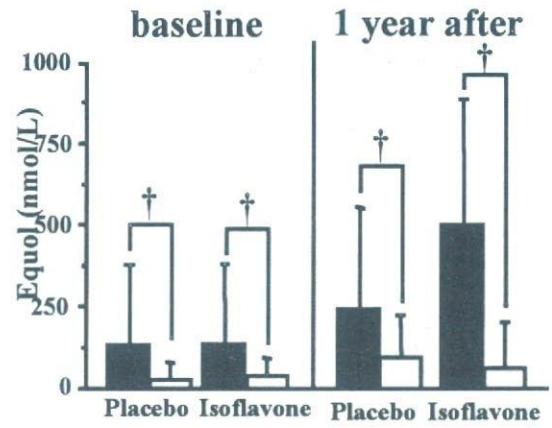
Glycitein



Genistein



Equol



Iso effect :
 $p = 0.0024$

Equol effect :
 $p < 0.0001$

Fig1. Serum concentrations of equol in the study group at baseline and 6 months intervention.

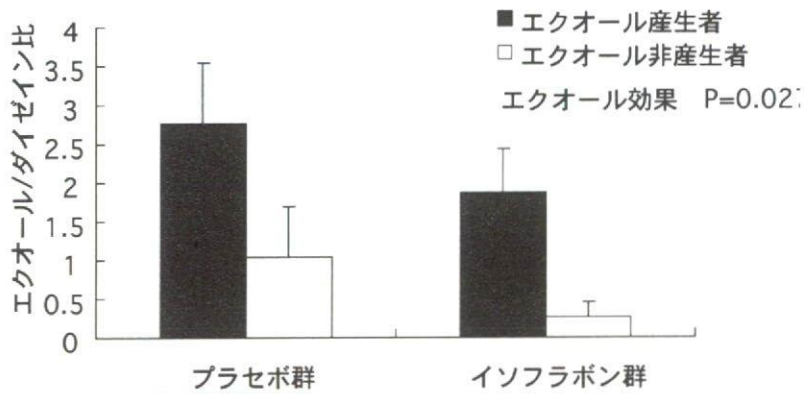
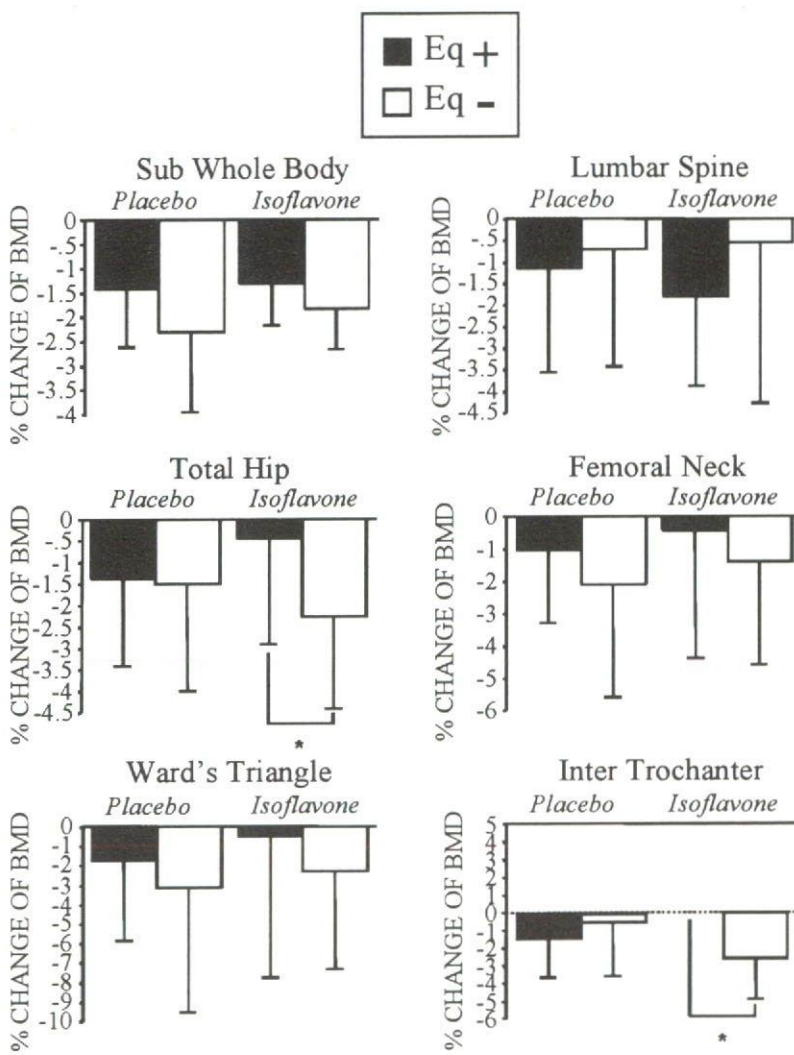


Fig.2 Serum equol/daidzein ratio.



*: Significantly different between equol producers and non-producers, p < 0.05 (Student t test)

Fig.3 Mean percent change in BMD at sub-whole body and total hip by study groups at 6month intervention.

平成18年度

政策創薬総合研究
重点研究報告書(Ⅱ)

平成19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