

大豆イソフラボンの生理活性

PMS/更年期愁訴と女性ホルモン

Sugahara Institute Report 20021021-IS005



株式会社菅原研究所
〒108-0074 東京都港区高輪4-21-23
Tel.03-6408-0451 Fax.03-6408-0452
sugahara@gol.com

女性ホルモンバランスと不定愁訴

私たちの体では、ホルモンが様々な局面で活躍しています。とくに、女性の体のなかではエストロゲンやプロゲステロンと呼ばれる女性ホルモンが、周期的に分泌されて、身体の様々な機能や気分・体調などを維持しています。これは好むと好まざるとに関わらず、生まれたときから体のなかに定められているプログラムでもあります。

ストレスや加齢などにより女性ホルモンのバランスが崩れると、生理不順や痛みを伴うPMS/月経前症候群などが出始めます。更年期になり閉経を迎えると更年期障害といわれる様々な不定愁訴が見られますが、これも、この身体の中のホルモンのバランスが、閉経を境にがらりと変化してしまうことによるのです。

最近では若い女性の間でも、閉経前後の更年期障害と同じような症状がでる若年性更年期障害と呼ばれる愁訴が見られることも多いようです。

女性ホルモンの働きは、体のなかの様々な部分に及んでいます。

良く耳にするインシュリンやアドレナリンなどもホルモンの一種です。これらのホルモンは、私たちの体のなかで、血液の中を流れながら、体内の様々な場所へ情報を伝達している物質であると言えます。

女性ホルモンと呼ばれるホルモンは、おおきくエストロゲンとプロゲステロンの二つを言います。一般的な女性の月経周期による体のなかの女性ホルモンの分泌量の変化をしてみると、図1のようになっています。

周期的に4週間の間で、女性の体内ではこのように、劇的とも言えるほどのホルモンのバランスが

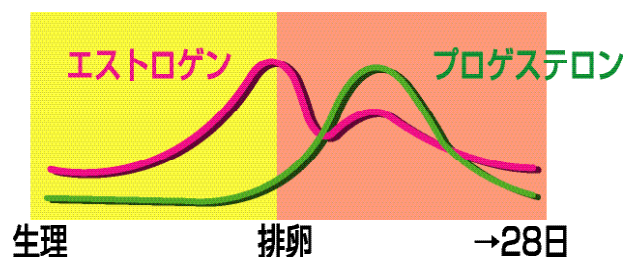


図1 女性性周期によるホルモンの増減

巡るましく変化しています。そしてこの女性ホルモンのバランスの変化は、たまたま偶然起きているのではなく、体のなかの綿密なシステムにより、すべて意味を持った、生まれながらに備わったプログラムでもあるのです。月経と排卵、という、女性が妊娠出産に向けて必要な周期を繰り返していることを現すグラフでもあります。

しかし、この生理的に備わっている女性特有のホルモンのバランスも、現代の日常生活からのストレスや、食事の変化などにより、いとも簡単に狂ってしまうのです。この性周期のホルモンバランスが崩れることによって、女性特有の様々な右図のような愁訴は生じることになります。

図は一般的な月経前愁訴ですが、月経排卵のサイクルは個人差が激しく、頭痛やめまい、鬱感やいらいらなどは、月経前でなくとも、ホルモンのバランスの急激な動きによって起こり得る症状でもあります。女性ホルモンは女性の身体だけでなく、心にとっても、さまざまなアクセスを行っていると考えられます。

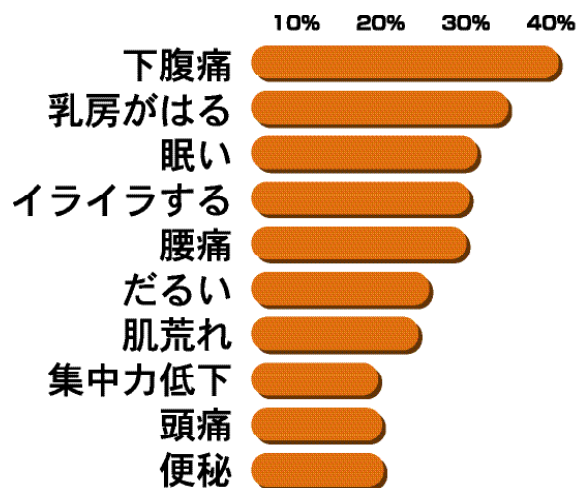


図2 PMS月経前症候群愁訴

精神症状

イライラする、憂うつになる、集中できない

神経症状

頭痛、頭重感、めまい、不眠

乳房症状

乳房が張る、痛い、乳首が敏感

水分貯症状

顔や手足がむくむ、尿の量が減る、体重が増える

胃腸症状

お腹全体が張る、腸がごろごろする、腹痛、便秘

皮膚症状

ニキビができる、じんましんが出る、皮膚がかゆい

加齢と女性ホルモンの関係

身体の中の女性ホルモンのバランスは、閉経前後を境に大きく変化します。加齢と共に、卵胞ホルモンであるエストロゲンの分泌量一気に減少するので、これは、個人差はありますが、妊娠出産という機能を持つ女性全員にほぼ起こりうる現象でもあります。この急激な女性ホルモンの減少により、更年期障害と呼ばれる様々な女性特有の愁訴が発症してきます。

図3にあるように、女性は30代後半からエストロゲンの分泌量が減少し始め、40代から50代にかけて一気に少なくなってきます。日本人の平均的な閉経の年齢は50才前後といわれますが、もちろん、これらには個人差もあります。

エストロゲンは普段の私たちの体のなかで、妊娠出産に備える性周期の維持だけでなく、骨の維持やコレステロールの調節様々な機能をもつかさどっています。これらは、閉経によるエストロゲンの減少により、骨密度の低減からの骨粗鬆症や、LDLコレステロールの増加による動脈硬化などとなって、更年期の障害となっていきます。

エストロゲンの減少による更年期の症状には、右図のようなものがあります。

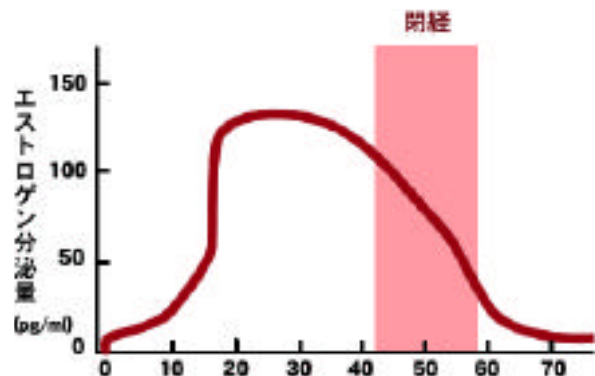


図3 加齢に伴うエストロゲン分泌量の変化

更年期症状（不定愁訴）

- ・血管運動神経系ほてり、のぼせ、動悸、異常な発汗、冷え
- ・知覚系、運動器系しびれ、腰痛、肩こり、関節痛
- ・精神神経系頭痛、めまい、耳鳴、不眠、不安、憂うつ
- ・消化器系悪心、嘔吐、食欲不振、便秘
- ・外分泌系口腔や外陰部の乾燥感
- ・泌尿器系、生殖器系 頻尿、排尿時痛、外陰部のかゆみ、不正出血
- ・その他全身倦怠感、腹痛、むくみ

骨粗鬆症

カルシウムが溶けだして骨密度が低下し、折れやすくなる

高脂血症

血液中の脂質が異常に多くなった状態

脳の老化現象

アルツハイマーなどの老人性痴呆

更年期指数SMIと呼ばれるチェックシートがあります。

これらの症状は、加齢や閉経による、エストロゲン分泌量の低下によると考えられているのです。これはつまり、閉経前の若年でも、性周期である女性ホルモンのバランスがストレスなどにより崩れ、エストロゲンの分泌が減少するとこれらの症状と類似した愁訴が現れると考えられます。エストロゲンなどの女性ホルモンは、女性の身体にかなり深く影響しているのです。

この更年期障害は、平均寿命が延びた事によるたまものとも言えます。

平均寿命が昔と比べて食事や医療の改善により30年以上長くなり80才を越えるぐらいまでのびてきたにもかかわらず、女性の閉経の時期は50才前後と変わっていません。これは、卵巣の寿命は遺伝的なプログラムによるためです。つまり、現在の閉経後の30年の年月は、女性にとって未だかつてない状態でもあると言えます。

様々な更年期の障害は、大なり小なり、女性にとっては避けて通ることは出来ません。しかし、その治療や医学的な見地からは十二分な対処がなされているとは考えずらいのが現状でもあります。

HRTホルモン補充療法など、欧米ではごく当たり前に行われている更年期障害に対する治療法も、日本では様々な理由からいまだに普及していません。

しかし、私たち日本人女性の更年期における骨粗鬆症や血圧・血清コレステロールの上昇は、欧米に比べて極端に少なく、日本人が更年期を迎えても若々しく健康を守っている、という驚くべきデータがあります。

これは日本人に限らず、中国の女性などアジアの女性全般に見られる傾向でもあります。この原因を

更年期指数（点）

症 状	強	中	弱	なし
1. 顔がほてる	10	6	3	0
2. 汗をかきやすい	10	6	3	0
3. 腰や手足が冷えやすい	14	9	5	0
4. 息切れ、動悸がする	12	8	4	0
5. 寝つきが悪い、眠りが浅い	14	9	5	0
6. 怒りやすく、すぐイライラする	12	8	4	0
7. くよくよしたり憂うつになる	7	5	3	0
8. 頭痛、めまい、吐き気がよくある	7	5	3	0
9. 疲れやすい	7	4	2	0
10. 肩こり、腰痛、手足の痛みがある	7	5	3	0



合計点

25点以下

上手に更年期を過ごしています。これまでの生活を続けましょう。

26～50点

食事、運動に注意し、無理をしないように。

51～65点

更年期・閉経外来などで薬物療法、生活指導やカウンセリングを。

66～80点

半年以上の長期の計画的治療が必要。

81点以上

別に病気がある可能性があるため、精密検査を受けましょう。

調査した結果、食事による大豆イソフラボンの摂取量が、大きな原因となっていると考えられるようになりました。

日本をはじめとするアジアの国々では、欧米に比べて日常生活の中で様々な大豆を使った加工食品を食しています。味噌やしょうゆ、納豆、きなこ、豆腐、ゆば、油揚げなどです。これらの大豆加工食品に含まれるイソフラボンという成分が、体のなかで緩やかな女性ホルモンと同じような働きをすることにより、閉経前後や、ストレスによって増減がうまく働かなくなったエストロゲンの役割をかわりにはたしていると、考えられています。しかし、最近では食生活の変化により、普段の食事でも豆腐やみそ汁などの摂取量が減少傾向にあり、恩典を受けているとは言い難くなってきているようです。

次章で、このイソフラボンの女性ホルモン様の働きについて見ていきましょう。

女性ホルモンと大豆イソフラボン

更年期の閉経によって女性の体のなかのエストロゲンの分泌は減少していき、若年層でも様々なストレスや無理なダイエットなどによってエストロゲンの分泌は抑えられてしまい、生理の不順や様々な女性特有の愁訴を呈するようになります。

この少なくなってしまったエストロゲンと、同じような働きをする成分が、私たちの身近な食品の中で発見されています。それが、豆腐などの大豆食品に多く含まれるイソフラボンなのです。

図4で分かるとおり、日本人は大豆食品の摂取量が、米国と比べて、段違いに多いことが分かります。そして、

- ・米国人の乳ガン発生率は日本人女性の約4倍
- ・日本人の骨粗鬆症大腿骨骨折率は、米国人の約50%

などの数値もはっきりと出ています。これらは、大豆食品に含まれるイソフラボンの女性ホルモン様効果によるものと考えられています。

では、イソフラボンの仕組みとその働きはどのようなになっているのでしょうか。

イソフラボンというのは、フラボノイドの一種で、その構造が女性ホルモンであるエストロゲンとよく似ていることから、植物エストロゲンや、フィトエストロゲンと呼ばれることもあります。良く耳にするカテキンやアントシアニンといった成分も、フラボノイドの一種です。

イソフラボンの女性ホルモン様活性は、エストロゲンの1000分の1から10000分の1と言われていいます。これは、緩やかに活性する、ということでもあります。イソフラボンの身体への安全性の一つの指標で

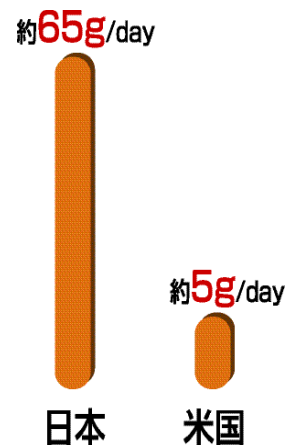


図4 日本とアメリカ人の一日当たりの大豆食品の摂取量

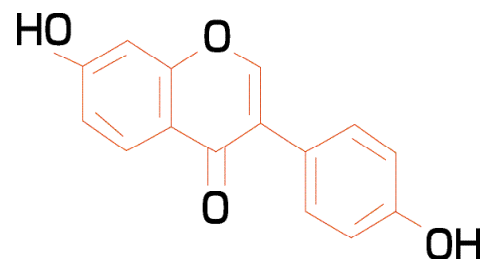


図5 イソフラボンの化学式

もあります。

私たちが毎日食べている大豆食品の中には、どのくらいのイソフラボンが含まれているのでしょうか。

図6で分かるとおりに、イソフラボンの主要な摂取源は、豆腐・納豆・味噌・油揚げの4種類です。日本人ならではの大豆食品であるとも言えます。一日のイソフラボンの必要量というのは、学術的にもまだ確定されていません。一般的には40mg～50mgのイソフラボンの毎日の摂取が目安と言われますが、年齢や地域・体質などにより個人差が大きく、機能性栄養素としてのイソフラボン所要量は、まだこれからの研究が待たれるところです。

イソフラボンの摂取後の、私たちの体のなかでの動向を見てみましょう。

同じ半丁の豆腐を食事で食べたとしても、そこに含まれるイソフラボンが体のなかに吸収される量というのは、個人によってかなり違ってきます。一日で同じ100mgのイソフラボンを食事として食べても、ある人はそのほとんどが腸から体内へ吸収され、別の人ではそのほとんどが腸から吸収されることなく身体の外へ尿などによって排出されてしまう、ということなのです。腸の働きなどがうまく動いていない人は、食事として食べた大豆食品に含まれるイソフラボンの多くが、体のなかに吸収されることなく、排出されてしまうのです。

研究データでは、尿中に排出されるイソフラボンの量は個人によって数百倍もの差があるといえます。同じ量の大豆食品を食べていても、イソフラボンがほとんど体のなかに吸収されていないであろう人も考えられるわけです。

一説では、食事として摂取したイソフラボンが腸

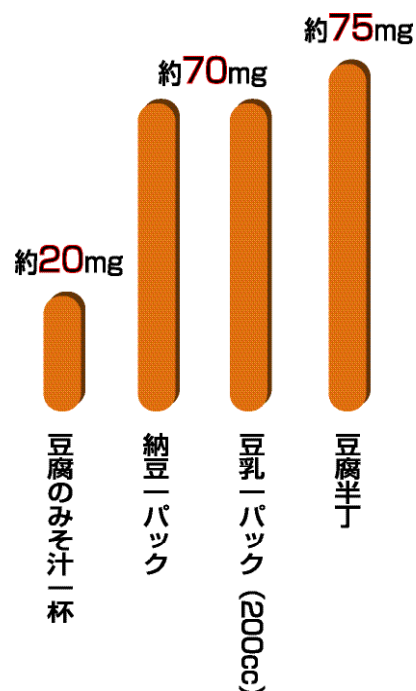


図6 食品中のイソフラボン量

から吸収される割合は40～60%と言われ、これは約半分のイソフラボンが身体の外へとそのまま排出されていることを示しています。

図7は身体に吸収された後のイソフラボンの動向を示すグラフです。大豆食品摂取後、血液中のイソフラボンの濃度を時間を追って測定したものです。つまり、食べて吸収されたイソフラボンが、私たちの身体の中でいったい何時間ぐらい働いているのか、どのくらい持続して代謝されてしまうか、を示したものです。

図で分かるとおり、食品摂取後、約2時間から上昇し約6時間後にピークを迎えています。食べた大豆食品からのイソフラボンが身体中の血液の中に入り込み全身に回り始めるまでに、約2～6時間かかる、ということです。

その後、血液中のイソフラボン濃度は緩やかなカーブを描いて減少していき、約48時間後、二日後にはほとんど大豆食品摂取以前のイソフラボン値に戻っていることが分かります。同じ実験では尿中に排出されるイソフラボン量も、血液中と同じようなカーブを描いています。

これは、足りない女性ホルモンを補うという、数値的に大豆食品に含まれるイソフラボンをとる視点に立つと、約6時間毎の毎回の食事と一緒に摂取することが望ましい、という事かもしれません。

また、私たちの身体の中でのエストロゲンの有効濃度は、各部位や機能によって異なっているらしいことも分かっています。

イソフラボンの血液中濃度100～400ng/mLが、エストロゲン濃度30～60pg/mLに相当すると言われています。機能性栄養素としてのイソフラボンの最小有効摂取量を確定することの難しさが分かります。

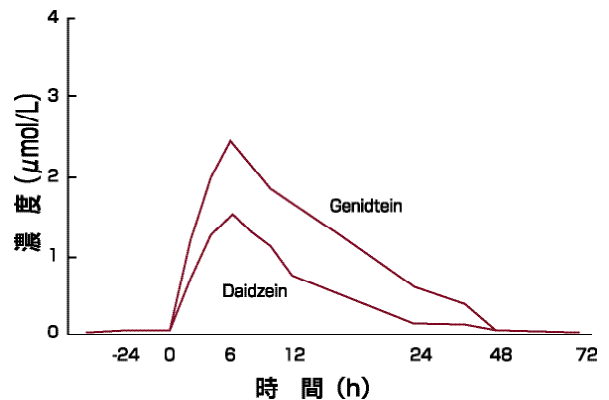


図7 大豆食品摂取後の血液中のイソフラボン濃度の変化
ダイゼイン及びゲニステインはともに大豆イソフラボンの種類

骨代謝・・・20pg/mL
子宮内膜・・・50pg/mL
腔粘膜・・・60pg/mL
肝臓タンパク合成・・・100pg/ml

組織別の有効最小血中エストラジオール濃度

しかし、閉経前後の更年期などエストロゲンの欠乏による様々な疾患や障害に対しては、現在行われているエストロゲンの補充療法（ホルモン療法）の副作用や乳ガンなどの発生リスクを考えると、食事から経口で摂取できるイソフラボンによるその有用性は、ベクトルとしては、間違いのないものと考えられます。

イソフラボンによる実験データ

では、イソフラボンがいったいどのような効果を持っていると考えられているのか、様々な実験のデータを取り上げてみます。

更年期以降の女性ホルモンエストロゲンの分泌減少に伴う、様々な症状は図8のようになっています。

骨密度と骨粗鬆症

更年期にはいりエストロゲンの分泌が少なくなると、骨密度が急速に低下します。これが、骨粗鬆症と呼ばれる疾病です。骨折しやすくなり、現在日本の寝たきりの原因の第二位ともなっている疾病です。

主な治療法としては、カルシウムの投与やエストロゲン補充療法などがありますが、前述、副作用なども大きく、なかなか思うような治療が進んでいません。

イソフラボンの女性ホルモン様の働きにより、骨量や骨密度の変化を見たいいくつかの実験では、イソフラボン摂取グループでは、骨密度や骨塩量が上昇した、と言う報告もいくつかあります。また、日本人対象による4週間の実験では、イソフラボンを摂取していたグループの方が、有意な差で、骨代謝を抑えていた、と言う実験結果もでてきます。

これらの実験と共に、イソフラボンは卵胞刺激ホルモン (FSH) や黄体形成ホルモン (LH) といった。妊娠出産に関わるホルモンを変化させる作用はとても低いことも分かっています。



図8 更年期以降のエストロゲン欠乏症

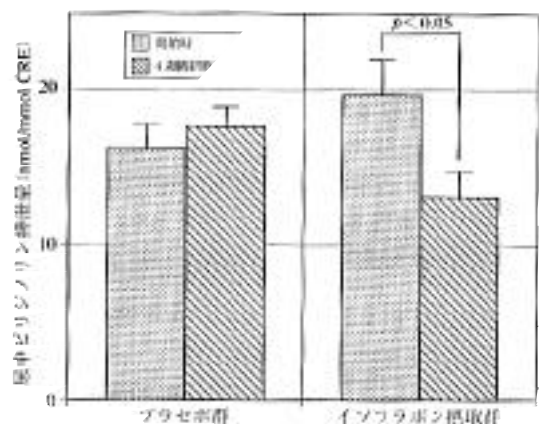


図9 大豆イソフラボン摂取による尿中ピリジノリンの排泄量

更年期障害とエストロゲン

更年期障害の症状の一つにほてりがあります。海外ではホットフラッシュとも呼ばれるこの症状は、エストロゲンの不足により末梢の血管が拡張されることによると考えられています。脳の中にある神経伝達物質による体温中枢を変化させてしまうのです。骨粗鬆症と同じく、このホットフラッシュの治療にも、ホルモン補充療法が行われています。効果はてきめんで、びっくりするぐらいの即効性が見られますが、やはりその副作用は心配です。

また、更年期の症状を抑える方法として、漢方薬などもよく使われているようです。桂枝・牡丹皮・桃仁などの生薬が含まれるものが使われています。

イソフラボンを使ったホットフラッシュの症状改善の実験では、はっきりとした効用を示す結果はでていません。しかし、ホットフラッシュのホルモン補充療法での有効性が100%であることと、を考えると、予防としての経口によるイソフラボンの摂取には大きな可能性が残ります。

しかし、現在、薬局やスーパーで錠剤として売られているイソフラボンなどが、標準的な一日に必要な量が算出され得ない状況で、すべての更年期の症状に効くわけではない、ということも言えそうです。

血液中のコレステロールと大豆

私たちの血液の中には、悪玉コレステロールLDLや、善玉コレステロールHDLなどが存在しています。この悪玉コレステロールは、血管の壁にへばりついて流れを止め、様々な死に至る疾患を呼び起こすものとして知られています。

この悪玉コレステロールを低下させる作用が、大豆タンパク質にあることは昔から指摘されてきました。数年前には、米国食品医薬品局であるFDAも、心臓病のリスクを少なくする食事として、一日当たり25gの大豆タンパクの摂取をあげるようになりました。

大豆タンパクにはイソフラボンを含む様々な物質が含まれていますが、ここしばらくイソフラボンの有用性に注目が集まっています。

実験では、イソフラボンを摂取したグループに、有意な差で、LDLコレステロール値の低下が見られたものが多くあります。イソフラボンは大豆タンパクに含まれる形式でも、生成された単独のイソフラボンの形式でも効果は出ているようです。

しかし、必要量には差があり、20mg/dayなどの少量ではその効果が出ていないという報告もあります。イソフラボンには、血液中のLDLを低下させ、HDLを増加させる働きがある、といっても差し支えないかもしれません。

他にも、イソフラボンは、エストロゲンなどの女性ホルモンが低下することによる、血管の収縮性の低下を防ぐ働きがあると考えられます。LDLの低下と共に、血圧の低減作用も期待されます。

毎日の食事とイソフラボン

女性ホルモンはまた、皮膚の細胞にも関係しています。コラーゲンなどを生成する機能にも重要な役割をはたしているのです。メラニン色素の生成抑制効果も検証されています。

少し前に、環境ホルモンという呼称が新聞やマスコミで盛んに報道されたことがありました。これは、元々体内にあるはずのホルモンと同じような働きをしてしまう、環境ホルモンと呼ばれる化学物質である内分泌攪乱物質が、体のなかでホルモン様作用をはたらき、生殖や成長に障害をもたらす、と言うものでした。ダイオキシンなどの環境ホルモンの名前は既に社会的に認知されています。大豆に含まれるイソフラボンは、こういった環境ホルモンのような害はないのでしょうか。

イソフラボンも元々体外にあるホルモン様の働きをする物質ですが、その効果は薄く、同じ女性ホルモン様の働きをする化学物質と共存した場合には、抑制効果の方が大きくなる、と言う実験結果もでてきます。

イソフラボンに関する研究は歴史も長く、様々な実験研究が行われており、前述のようにそれらの結果は、私たちの身体に有益な作用をもたらすことが多く確認されています。

大豆イソフラボンは、熱や pH に対して安定的でもあります。豆腐や味噌などの調理方法など、家庭での一般的な加工に置いてはその成分はほとんど分解しません。

一般的な食品に含まれるイソフラボンの量を図 10 にまとめてみます。この中で、実際に、現在毎日のイソフラボンの摂取量の一つの目安と考えられている 40mg/day を食べようとするなら、毎日豆腐のみ

汁を 2 杯、納豆をひとパック強食べなければなりま

きなこ	(n=3)	2589	豆腐		
納豆				木綿 (n=3)	495
	極小粒 (n=13)	1715		絹ごし (n=4)	448
	中粒 (n=4)	1084		充填豆腐 (n=2)	594
	大粒 (n=4)	1060		焼き豆腐 (n=2)	497
	ひまわり (n=4)	1231		平均	509
	平均	1273	豆乳	(n=3)	357
油揚げ			味噌		
	厚揚げ (n=2)	603		米味噌 (n=8)	484
	薄揚げ (n=3)	736		白味噌 (n=3)	288
	がんもどき (n=1)	748		合わせ味噌 (n=2)	275
	平均	696		麦味噌 (n=1)	257
煮豆				豆味噌 (n=1)	567
	昆布豆 (n=11)	576		平均	374
	黒豆 (n=4)	585	醤油		
	大豆水煮 (n=3)	752		濃厚 (n=2)	13
	平均	638		薄口 (n=1)	16
				たまり (n=1)	20
				平均	16

図 10 大豆食品に含まれるイソフラボン量 ($\mu\text{g/g}$)

せん。頭では分かっているがなかなか難しい量ではあります。また、前述の通り、食品を食べた後の腸から体のなかへの吸収率は個人差が大きく、人によっては量を食べても、ほとんど吸収されないままに排出されてしまう人もいるでしょう。腸の働きが弱かったり、腸内細菌のバランスが悪い人などはそういった傾向があると考えられます。

最近では、ジュースやお菓子などに、イソフラボンが応用された加工食品が急速に広まってきています。サプリメントとしても、イソフラボン単体ではなく、カルシウムやコラーゲンなどのタンパク質や、ビタミン類と併せて加工されたものが多くスーパーなどの店頭に並ぶようになってきました。

女性にとって、閉経前後の更年期にさしかかった女性ホルモンエストロゲンの分泌の減少は早かれ遅かれ避けて通れない現象です。しかし、現代の医学生理学の発達によって、その仕組みや機能はかなり明らかにされてきています。女性ホルモンが少なくなることにより、更年期の症状のみならず、骨密度の低下やコレステロールの増加、さらには生殖器に関する様々な疾病が現れてきます。そしてそれらの症状は、女性ホルモンを体内に入れることにより、その多くの症状が軽減されるのです。

もちろん、ホルモン補充療法に見られる様々な副作用やまだまだ解明されなければならない点も多々あります。しかし、私たち日本人には毎日の食生活の中で、豆腐や味噌と言った、自然界にあるとても効率の良い食材を、昔から無意識のうちに多く取り入れてきました。今、それらは医学の発達と共に、大きく再度見直される時期に来ています。

日々の食生活、毎日の食事で、自然界に存在する大豆イソフラボンをうまく取り入れることにより、健康と美容をいつまでも若々しく維持する事は十分に可能なのです。

参考文献

- 1) G. Wilcox, M. L. Wahlqvist, H. G. Burger and G. Medley : Oestrogenic effects of plant foods in postmenopausal women, *BMJ*, 301, 905-906 (1990)
- 2) D.D. Baird, D. M. Umbach, L. Lansdell, C. L. Hughes, K. D. R. Setchell, C. R. Weinberg, et al : Dietary intervention study to assess estrogenicity of dietary soy among postmenopausal women, *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 80, 1685-1690 (1995)
- 3) T. Uesugi, Y. Hukui and Y. Yamori : Beneficial effects of soybean isoflavone supplementation on bone metabolism and serum lipids in Japanese women, *J. Am. College Nutr.* (In press)
- 4) F. S. Dalais et al : Effect of dietary phytoestrogens in postmenopausal women. *Climacteric*, 1, 124-129 (1998)
- 5) G. Wilcox et al : Oestrogenic effect of plant foods in postmenopausal women, *BMJ*, 301, 905-906 (1990)
- 6) D. L. Alekel et al : Effect of isoflavone rich soy protein isolate on postmenopausal symptom in peri postmenopausal women. *Proc. 3rd International Symp. On the Role of Soy in Preventing and Treating Chronic Disease*, H-2 (1999)
- 7) M. Kimura, Y. Arai et al : Japanese intake of flavonoids and isoflavonoids from foods, *J. Epidemiol.*, 8, 168-175 (1998)
- 8) E. A. Kirk, P. Sutherland, S. A. Wang, A. Chait and R. C. LeBoeuf : *J. Nutr.* 128, 954 (1998)
- 9) P. J. Nestel, T. Yamashita, T. Sasahara, S. Pomeroy, A. Dart, P. Komesaroff, A. Owen and M. Abbey : *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 17, 3392 (1997)
- 10) E. K. Honore, J. K. Williams, M. S. Anthony and T. B. Clarkson : *Fertil Steril.*, 67, 148 (1997)
- 11) 戸田登志也 他 : *Foods Food Ingredients J. Jpn.*, No.172, 83 (1997)
- 12) 厚生省 : 平成 8 年度国民栄養の現状, (1996)
- 13) 関沢純 : 大豆イソフラボン摂取が女性の生理機能に及ぼす影響について, *農芸化学会要旨集* (2000)
- 14) 大豆イソフラボン 幸書房 家森幸男 太田静行 渡邊昌 (2000)

