

報道各位

2008.06.30  
080601

## 大豆イソフラボンの女性メタボリックシンドロームへの有効性を確認

- 共同研究論文が英「*Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*」誌に掲載 -

ニチモウバイオティックス株式会社  
取締役社長 戸崎 康一

ニチモウバイオティックス株式会社（本社：東京都品川区、社長：戸崎康一。ニチモウ 100%子会社）は、開発素材である発酵大豆胚芽抽出物（ダイゼインリッチなアグリコン型イソフラボン：商品名『AglyMax®』）が、食餌誘導した更年期マウスモデルの肥満に対して、肝臓のトリグリセリド生成を引き下げ、それによって脂肪組織量を低減させることで体重増加を軽減することを米ハーバード大学との共同研究で確認しました。

また一方、ヒト臨床試験として、肥満気味の閉経前日本人女性の体重、BMI、内臓脂肪の有益な低減効果を、国内の臨床医療機関との共同研究で確認しました。

## 記

ニチモウは、ハーバード大学医学部ベス・イスラエル・ディーコネス医療センター（以下、BIDMC）と女性の更年期症状に対する発酵大豆胚芽抽出物（ダイゼインリッチなアグリコン型イソフラボン：『AglyMax®』）の機能性について、2001年3月から基礎研究や臨床試験など数々の共同研究を行ってきました。そこで今回、「卵巣摘出した更年期マウスモデルにおける食餌誘導した肥満に対する効果」における研究論文が、英国の医学専門雑誌「*Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*、以下、*CEPP*」に全文掲載（2007年11月）されました。

また一方、ヒト臨床試験では「肥満気味の閉経前日本人女性の体組成における内臓脂肪の低減効果」について、国内の臨床医療機関（医療法人ソフィア ソフィアレディスクリニック等）と共同研究を行い、その研究論文が上記の*CEPP*に全文掲載（同上）されました。

\* 『AglyMax®』：大豆胚芽を、ニチモウ独自の麹菌発酵技術によってアグリコン型イソフラボンにして抽出・濃縮した発酵大豆胚芽抽出物。吸収性の高いイソフラボンであること、ダイゼイン比率が約70%と“ダイゼインリッチ”であることが大きな特徴。

製造特許 ニチモウ：日本特許 3014145 号、US Patent 5885632、EP Patent 0682877

**【発表概要】 ~ 卵巣摘出したマウスモデルにおける食餌誘導した肥満に対する  
ダイゼインリッチ・アグリコン型イソフラボン抽出物の効果 ~**

(原題: Effects of a daidzein-rich isoflavone aglycone extract on diet-induced obesity in an ovariectomized mouse model)

**【発表概要】 ~ 肥満気味の閉経前日本人女性の体組成におけるダイゼインリッチ・  
アグリコン型イソフラボン抽出物の効果 ~**

(原題: Effects of a daidzein-rich isoflavone aglycone extract on body composition in overweight premenopausal Japanese women)

## 1. 研究背景

閉経前の女性は、エストロゲンの低下とともに基礎代謝量の減少や運動不足気味などによって内臓脂肪がつきやすくなり、体重および脂肪量の増加ならびに非脂肪量の減少を特徴とする体組成の変化が起こる。また、コレステロールの増加を抑制する作用のあるエストロゲンが減少するため、血液中のコレステロールが急増する。肥満や高脂血症などは、循環器疾患、糖尿病、高血圧症、脳卒中、そして一部の癌のリスクを増加させることが示されている。代表的なホルモン補充療法(HRT)は部分的にその変化を復元する可能性があると言われていたが、最近の研究によるとHRT治療によって冠動脈性心臓病のリスクは下げられないことがわかった。HRT治療を受けた女性では心臓発作、脳卒中、血栓症、乳癌、卵巣癌のリスクが上がっている。このため、ホルモン補充療法に代わる安全で効果的な療法が求められている。

大豆イソフラボンの化学構造は17 エストラジオールに類似しており、エストロゲン受容体(ER)とERの双方に結合して、弱いエストロゲン様活性および抗エストロゲン様活性を示す。そこで、BIDMCと更年期動物モデルを用いた共同研究およびソフィアレディスクリニック等との閉経前女性において肥満と脂質代謝調整の共同研究におけるダイゼインリッチなアグリコン型イソフラボンの効果について検証した。

## 2. 研究方法

更年期動物モデル試験では、6週齢の雌C57BL/6マウスに対し、卵巣摘出(OVX)もしくは偽手術のいずれかを行った。1週間の回復期の後、マウスを個体ごとに隔離ケージに入れ、OVXマウスを無作為に4つの試験グループに分け、計5つの試験グループとし、それぞれに次の試験食餌を8週間与えた:( )偽手術:高脂肪(HF;脂肪からのカロリーが45%)の食餌;( )OVX:HF食餌;( )OVX-低AglyMax:HF食餌にAglyMaxを0.12%添加;( )OVX-高AglyMax:HF食餌にAglyMaxを0.6%添加;( )OVX-対給餌:OVX-高AglyMax群と同量のHF食餌。計5つの試験グループにおいて、食餌の摂取量、最終的な体重増加、白色脂肪組織(WAT)量および脂肪細胞サイズ、脂質などを調べた。

また、一方のヒト臨床試験では、体格指数(BMI)30kg/m<sup>2</sup>の肥満気味の閉経前日本人女性21名の体組成に対する効果を調べた。被験者全員は、一日30kcal/kgにエネルギー制限食事(CED)を摂取し、このうち、総カロリーの20%をタンパク質から、55%を炭水化物から、25%を脂質から摂り、また、動物性脂質は総カロリーの20%未満とした。被験者は無作為に、AglyMaxを一日80mg、

8週間投与したグループと、錠剤非摂取で CED を摂取するグループ（コントロール群）の二つのグループに分けた。ベースラインと第 8 週での血漿脂質（総コレステロール、HDL コレステロール、LDL コレステロール、トリグリセリド）およびレプチン、アディポネクチンの値を計測した。また、ベースラインと第 8 週での体重および体組成（体脂肪量、骨格筋量、内臓脂肪）を生体インピーダンス法（BIA 法）にて検討した。

### 3. 研究結果

更年期動物モデル試験では、0.6% AglyMax 添加した高脂肪の食餌を投与したマウスは、OVX マウスと比較して、食餌の摂取量は 18.2%( $P<0.001$ )、最終的な体重増加は 63.5%( $P<0.001$ )、WAT 量は 44.1%( $P<0.001$ )、そして脂肪細胞サイズは 42.9%( $P<0.001$ )と低値を示した。また、0.6% AglyMax 添加した食餌を投与したマウスは、対給餌マウスと比べ、更に体重増加は 39.0%( $P<0.05$ )、WAT 量は 37.3%( $P<0.01$ )、そして脂肪細胞サイズは 29.1%( $P<0.001$ ) と低値を示した。さらに、0.6% AglyMax 添加した食餌を投与したマウスは、対給餌マウスと比較し、肝性トリグリセリドが 41.0%( $P<0.01$ )、糞便中胆汁酸排泄量が 58.5%( $P<0.05$ ) と低値を示した。

一方、ヒト臨床試験では、被験者全員が完了し、試験終了時の平均体重は、コントロール群で 1.4%、AglyMax 群で 2.6%減少した。また、平均 BMI は、コントロール群で 1.4%、AglyMax 群で 2.7%減少した。そして、BIA にて計測した内臓脂肪は、コントロール群で 4.8%、AglyMax 群で 7.5%とそれぞれ大幅に減少した。AglyMax 群の第 8 週時の数値とベースライン時の数値を比較すると、血漿レプチンの分泌量は、22.5ng/ml から 12.1ng/ml へと有意的に減少し、血漿アディポネクチンの分泌量は、8.1ng/ml から 12.2ng/ml へと有意的に増加した( $P<0.05$ )。また、AglyMax 群では、第 8 週時の血漿アディポネクチンの分泌量もコントロール群と比較して有意的に高値であった( $P<0.05$ )。一方、コントロール群では、ベースライン時と第 8 週時の血漿レプチンおよびアディポネクチンの分泌量に大きな差異はなかった。

### 4. 結論

本研究における更年期動物モデル試験は、主に肝臓のトリグリセリド生成を引き下げ、それによって脂肪組織量を低減させることで、AglyMax が高脂肪食餌誘導性の体重増加を軽減する可能性が示唆された。

一方、ヒト臨床試験では、エネルギー制限食事は、体重および体脂肪量の低減に効果的であったが、AglyMax をサプリメントとして投与すると体重および体脂肪量が更なる低減効果が認められた。中でも、AglyMax の摂取によって、血漿レプチンの分泌量を下げ、血漿アディポネクチンの分泌量を上げることにより、肥満気味の閉経前女性の体重、BMI、内臓脂肪の有益な低減に関連することが示唆された。

以上

#### 《参考》

本共同研究の論文が掲載された、英国の *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology* 医学雑誌の引用度を測るインパクトファクターは 2006 年度 1.780 である。