総説

植物エストロゲンとその核内レセプター

金子 秀雄

住友化学工業株式会社 生物環境科学研究所
(〒554-8558 大阪市此花区春日出中 3-1-98)

Phytoestrogens and Their Nuclear Receptors

Hideo KANEKO

Sumitomo Chemical Co., Ltd., Environmental Health Science Laboratory
(3-1-98, Kasugade-Naka, Konohana-ku, Osaka 554-8558)

Abstract : About 200 natural substances are known to be phytoestrogens which are derived from plants with estrogenicity. Among them, isoflavones are the most potent, and coumestrol, genistein and daidzein show greater estrogenicity than other phytoestrogens. Estrogenicity of phytoestrogens is discussed in terms of endocrine disruption, since Japanese consume large quantities of phytoestrogens present in soy products, apparently having greater estrogenicity (*in vitro* assay) and daily intake as compared with general chemicals (such as Bisphenol A or 4-nonylphenol) frequently cited as estrogenic compounds. On the other hand, isoflavones are considered effective for preventing osteoporosis, breast cancer and prostate cancer and reducing blood cholesterol. The mode of action of phytoestrogens on the molecular level should be clarified so as to estimate risks and benefits of phytoestrogens.

Key words : phytoestrogen, estrogen receptor α & β , isoflavones

1 はじめに

最近、人口の高齢化および健康意識の高揚に伴い、植物由来化合物の薬効に関心が集まっている。特に、女性にとっては閉経後の骨粗鬆症の発症は生活の質に係わり重大な関心事であり、その予防薬としてイソフラボン類が有効とのことで、実際に商品として利用されている。また、日本人を含むアジア人と西洋人との間では乳がんや前立腺がんの発症に人種差があり、それが食物として摂取する植物エストロゲンに由来しているという報告もある^{1)~3)}。一方、一昨年来、化学物質の内分泌攪乱作用が社会問題化している。それはコルボーン博士の著書(Our Stolen Future: 邦題: 奪われし未来)の刊行が引き金となっている。同著書の中でフロリダ州アボボカ湖でのワニの生殖器の短小化が例としてあげられ、また、日本近海でのイボニシの雌雄同体、また、昨年、新聞紙上で日本成人男子の精子の質・量についての報告がマスコミ等で広く伝えられた。この主原因は、化学物質の内分泌系、特に性ホルモン系の攪乱作用ではないかと推測されているが、現在まだ十分には解明されていなく、日

本、米国およびOECDにおいてその検出方法または試験方法を検証中である。

一方、bisphenol-Aおよび4-nonylphenol等の一般化学物質の一部について、それらの女性ホルモン様作用のために内分泌攪乱作用があるのではないかと懸念がもたれている。しかし、現実には日本人は大豆由来食品を日々摂取することにより植物由来の女性ホルモン様化合物を大量に摂取している。現在、極微量でしか摂取せず、かつ弱い女性ホルモン様作用を示す合成化学物質だけがおもに問題にされているが、食品を通じて摂取する植物エストロゲンも含めて考えるべきとの議論がある。

本稿では植物エストロゲンについて、そのホルモン作用検出方法およびその結果について概説する。

2 ホルモンの情報伝達^{4)~7)}

ホルモンの生体内での情報伝達は、特定の器官・臓器で産出され、血液中をタンパク質と結合して運搬され、標的組織でレセプターに結合し、標的細胞内でホルモン情報が遺伝子にまで伝達され種々のホルモン応答が起きる。ホルモンには水溶性ホルモン(ペプチド、タンパク

等)と脂溶性ホルモン(ステロイドホルモン等)があり、一般的に、水溶性ホルモンは細胞膜を透過できないために細胞膜上にレセプターが存在して、反対に脂溶性ホルモンは細胞質もしくは核内にレセプターが存在する。女性ホルモンおよび男性ホルモン等のステロイドホルモンは細胞質もしくは核内に存在するレセプターに結合する。

2.1 性ホルモンの生合成経路

男性ホルモン、女性ホルモン、副腎皮質ホルモン等のステロイドホルモンはすべてコレステロールより生成される。即ち、コレステロールの側鎖切断により生成する pregnenolone から、さらに数種の P 450 酵素 (CYP 11, CYP 21 等) による水酸化および脱水素反応により男性ホルモンである testosterone が合成される。testosterone はさらにアロマターゼ (CYP 19) により女性ホルモンである estradiol に、また testosterone は 5α -リダクターゼにより活性体の dihydrotestosterone に変換される。このように生成された性ホルモンはステロイド結合タンパクと結合して血液中を標的器官へ運搬され、レセプターと結合してその化学情報は伝搬される。

女性ホルモンは主として卵巣(卵胞、黄体)、胎盤などで産出されるが、脂肪組織、副腎、精巣でも少量であるが産出される⁶⁾。

2.2 性ホルモンレセプター

2.2.1 性ホルモンレセプターについて

女性(エストロゲン)および男性(アンドロゲン)ホルモンレセプターは他のステロイドホルモン(副腎皮質ホルモン等)、ビタミン A、ビタミン D、甲状腺ホルモンレセプターと同様に細胞質もしくは核分画に存在し、また、共通構造(スーパーファミリーを形成)を有している。共通の基本構造は、レセプターの中央に亜鉛を含む DNA 結合領域(ジンクフィンガー)を有し、C 末端領域にはホルモン結合領域を有する。N 末端および C 末端領域には転写活性に関連している⁷⁾(Fig. 1)。現在で

は、このレセプター群に属しているレセプターは、本来のリガンドが未知のもの(オーファンレセプター)も含めると約 60 種が知られている。エストロゲンまたはアンドロゲンレセプターの DNA 結合様式は DNA の特異配列 (AGGTCA) に数塩基対を隔てて、反対方向の結合する(逆位反復配列:パリンドローム)。一方、甲状腺ホルモンまたはビタミン A レセプターは数個の塩基対を隔てて同方向(反復配列:ダイレクトリピート)に結合する^{7),8)}。

エストロゲンレセプターの遺伝子配列は 1980 年代の中ごろに解明され、それ以降多くの研究がなされたが、1996 年に驚くべき報告がなされた。それは、これまでエストロゲンレセプターは一つと考えられてきたが、もうひとつのエストロゲンホルモンレセプターが報告された⁶⁾。先に報告されたエストロゲンレセプターを α と、また、後で発見されたレセプターを β と呼ばれている。構造的には両レセプターの DNA 結合領域の相同性は 90% 以上でホルモン結合領域は 58% の相同性であった (Fig. 1)。現在、この 2 種のレセプターの組織分布の違い、機能の違いについて検討されている。即ち、この 2 種のエストロゲンレセプターの体内での発現は非常に異なっていることが判明した。 β が最も多く発現しているところは卵巣と前立腺、中程度が睾丸、子宮、膀胱、肺で、下垂体、副睾丸、胸腺、脳は低い発現量を示した。一方、 α は睾丸(および副睾丸)、下垂体、子宮、腎臓、副腎でこれらの臓器では β は弱い発現が全く認められていない。脳は全般的に β が分布し、 α はほとんど認められなかった。卵巣および子宮は両レセプターが発現していた^{6),9)}。

2.2.2 レセプターと化学物質の結合性^{4),5)}

レセプターと化学物質の結合性には 2 種類ある。それらは、化学物質がレセプターと結合してホルモン様作用を示す場合(ホルモン作動性:アゴニスト活性)とホルモンがレセプターに結合することを阻害する場合(ホル

Fig. 1 Structural Domains of Nuclear Receptor Superfamily and Comparison of Estrogen Receptor (α & β).

モン作動阻害性：アンタゴニスト活性)である。例えば、女性ホルモンレセプターのアゴニストには、合成女性ホルモン (ethinylestradiol), DES (diethylstilbestrol) がある。アンタゴニストとしては乳がん治療薬のタモキシフェンが良く知られている。しかし、アンタゴニストおよびアゴニストは絶対的なものでなく、細胞により異なることが知られている¹⁰⁾。

3 試験方法

3.1 *in vitro* レセプターアッセイ法^{4),5)}

性ホルモンレセプターに対する化学物質の結合性を調べる方法には、大きく3種類あり、それらはレセプターと化学物質の結合性を調べる方法 (バインディングアッセイ)、レセプターの転写活性を指標とする方法 (レポータージーンアッセイ) および細胞増殖性アッセイ法がある。各々のアッセイ法について以下に概説する。

3.1.1 バインディングアッセイ

バインディングアッセイとはレセプターに放射性もしくは蛍光を有する天然のホルモンリガンドと被験化合物との競合結合性から、被験化合物のレセプターに対する結合の強さを知る方法である。バインディングアッセイの検出感度は高いものの、アンタゴニストとアゴニストの区別ができない欠点がある。

3.1.2 細胞増殖性アッセイ

ホルモンレセプターに対する作用性を調べる方法として、E-screen と呼ばれているものでヒト乳がん由来細胞 MCF-7 が女性ホルモン量に依存して細胞増殖が促進されるということを原理とする方法である。しかしながら、MCF-7 の増殖は必ずしもエストロゲン作用だけに依存するのではなく、種々の増殖因子によっても増殖する。

3.1.3 転写活性を指標としたアッセイ系 (レポータージーンアッセイ)

培養細胞もしくは酵母に性ホルモンレセプター遺伝子とレポーターと呼ばれる遺伝子を遺伝子工学的手法により細胞に同時に導入する。一般的にはレポーター遺伝子にはクロラムフェニコールアセチラゼカルシフェラーゼが選ばれる。このアッセイの原理は、細胞内で発現したレセプターにホルモンが結合すると、レポーター遺伝子の上流にある応答配列に結合して下流にあるレポーター遺伝子の転写活性化を増大させてレポーター酵素が増える。その酵素活性を測定することによりレセプターと化学物質との結合を知ることができる。酵母を用いた場合の特色としては、培養細胞で見られたようなアンタゴニストおよびアゴニストの区別が出来ないことと、酵母には細胞壁があり化学物質の透過性が悪く、感度が若干低下する欠点がある。

3.2 *in vivo* 試験法⁵⁾

化学物質の女性ホルモン様作用検出のための生きた動物を用いる試験方法は数種存在するが、最も良く知られている方法は子宮増殖性試験である。即ち、卵巣摘出ラットもしくは未成熟ラットに化学物質を投与後に子宮重量を中心として女性ホルモン量に依存的に変化するパラメーターを測定する。アゴニストを測定する際には試験群には被験化合物だけを投与し、対照群には溶媒だけを投与して子宮重量を比較検討する。一方、アンタゴニストの活性測定する場合は、試験群では estradiol と被験化合物を同時投与し、対照群では estradiol だけを投与して、子宮重量を比較検討する。参考までに記すと、男性ホルモン様化合物検出法は Hersherberger 試験 (前立腺アッセイ) と知られていて、雄ラットを去勢後に化学物質を投与し、前立腺重量を中心にして男性ホルモン依存的に変化するパラメーターを測定する。

4 植物由来女性ホルモン様化合物の分布^{1)~3)}

植物由来のエストロゲン様活性を示す化合物は現在約 200 種類知られている。それらを総称して植物エストロゲン (phytoestrogen) と称されている。植物エストロゲンのよく知られている例は、オーストラリアでクローバーを食べた羊に妊娠異常が起きたことである。これはイソフラボンの formononetin を大量に含んでいたクローバーを食べ、equol が体内で生成したためである。このことは植物が草食動物から身を守るためにこのような化合物を産生しているという説もある。植物エストロゲンには、構造的にはフラボノイド類 (フラボン類、イソフラボン類) およびリグナン類である。また、微生物の産出物である mycoestrogen がある。イソフラボノイド類は大きく3種類に分かれ、それらは、イソフラボン類、イソフラバン類、クメスタン類に分かれる (Fig. 2)。イソフラボン類はリグナン類ほど植物に広く分布せず、マメ科を中心に、特に大豆に多く含まれている。Table 1 に種々の植物エストロゲンが含まれている植物および食品を示す²⁾。また、Table 2 に大豆製品を中心にイソフラボン類の genistein, daidzein および coumestrol の含量を示す。Table 2 より、大豆製品の中でも黄粉および大豆タンパクに genistein および daidzein が多く含まれていることがわかる。一方、リグナン類は薬用植物の有効成分として知られている。哺乳動物で見いだされるリグナン類 (enterolactone, enterodiol) は穀物、種から腸内細菌により変換を受けたもので、植物リグナンである matairesinol および secoisolariciresinol とは異なる (Fig. 2)。

5 植物由来エストロゲン類の女性ホルモン様活性

エストロゲンレセプターに対する結合性は、アッセイ

Table 1 Natural Estrogens and Their Sources²⁾.

Natural Estrogens or Plants	Sources or estrogenic activity
Coumestrol	sunflower, alfalfa, legumes, soybean products
Zearalenone	cereals, wheat, barley, oats, produced by molds
Zearalanol	metabolite of zearalenone
Genistein	barley, oats, rye, rice, wheat, soybean products, beer
Daidzein	barley, oats, rye, rice, wheat, soybean products, beer
Equol	soybean products
Biochain A	alcohol beverages (bourbon)
β -Sitosterol	alcohol beverages (bourbon)
Apple/Cherry/plum	weakly estrogenic
Potato	weakly estrogenic
Rhubarb	weakly estrogenic
Beets	weakly estrogenic
Parsley	weakly estrogenic
Coffee	weakly estrogenic
Garlic	weakly estrogenic

Fig. 2 Chemical Structures of Phytoestrogens.

方法によりその強度がかなり異なるが、フラボノイド類およびリグナン類の中で最も高い結合性を示すのはイソフラボン類で、その中でも coumestrol が一番活性が高いと考える。Table 3 に酵母を用いたレポータージーン

Table 2 Isoflavone Contents of Various Foods^{1),3)}.

Foods	Genistein	Daidzein	Coumestrol
Alfalfa sprout	ND	ND	47
Garlic	1	2	NA
Carrots	2	2	NA
Soybeans			
dry, whole	200	700	ND
soy flour	850	520	ND
sprouts	230	140	7
soy protein	640	520	ND
Soy bean products			
tofu	170	76	ND
soy sauce	5	8	ND
soy milk	26	18	ND
miso	380	270	NA

Unit : $\mu\text{g/g}$ ND : not detected, NA : not analyzed
These data are from literatures 1 and 3

アッセイの種々の化合物とイソフラボン類を含む植物エストロゲンの結果を示す¹¹⁾。Table 3 より植物エストロゲン中でも coumestrol が最も強く、equol, genistein および daidzein も比較的強い活性を示す。これらの活性は内分泌攪乱作用で問題となった bisphenol A および 4-nonylphenol より約 10 倍以上強く、この結果については、我々のヒト子宮がん由来 HeLa 細胞を用いたレポータージーンアッセイでも同様な結果を得ている¹²⁾。また、イソフラボン類は古くから問題視されている *o,p'*-DDT より数桁高い強さを示す。穀物類に寄生する微生物の産物である zearalenone および関連化合物にも強いエストロゲン活性がある。一方、フラボン類はイソフラボン類よりも全般的にエストロゲン様活性は低いが、レポータージーンアッセイでは apigenin, naringenin,

Table 3 Estrogenicity of Phytoestrogens and Chemicals by Yeast Reporter Gene Assay¹¹⁾.

Chemicals	Relative activity
Natural estrogens	
17 β -Estradiol	100
Synthetic estrogens	
17 α -Ethinylestradiol	89
Diethylstilbestrol	74
Triphenylethylene antiestrogens	
Tamoxifen	0.0047
4-Hydroxytamoxifen	0.0073
Steroids	
Cholesterol	0
Androstenedione	0
Testosterone	0.001
Progesterone	0
Phytoestrogens	
Coumestrol	0.67
Equol	0.085
Daidzein	0.0013
Formononetin	0.0056
Bochanin A	0.0091
Genistein	0.049
Mycoestrogens	
Zearalenone	0.26
α -Zearalanol	8.7
Pesticides	
<i>o</i> ', <i>p</i> ' -DDT	0.00011
Methoxychlor	0.0033
4-Alkylphenols	
4-Nonylphenol	0.005
4-Octylphenol	0.003
Other contaminants	
Bisphenol A	0.005
Di- <i>n</i> -butylphthalate	0
Butylbenzylphthalate	0.0004

kaempferol は比較的強いエストロゲン様活性を示す。一方, chrysin, fisetin および quercetin はほとんど活性を示さない¹³⁾。

Coumestrol をマウスまたはラットに投与すると膈開口, 膈の角質化, 子宮重量の増加等のエストロゲン作用を示す。Table 4 に示すように上述のレポータージーンアッセイの結果と同様に *in vivo* での子宮増殖性アッセイ法でも coumestrol は bisphenol A や 4-nonylphenol より強い活性を有す。尚, イソフラボン類はエストロゲンレセプターに対してほとんどがアゴニストとして作用するが, 時によってはアンタゴニスト作用があると報告される, 一致した見解はない¹⁾。

イソフラボン類のエストロゲンレセプター α および β に対する結合性を検討したところ, エストロゲンレセプター α より β に対して高い結合性を示す。このイソフ

Table 4 Relative Uterotrophic Potency of Natural Estrogens, Phytoestrogens and Other Chemicals¹¹⁾.

Chemicals	Relative activity
Natural estrogens	
17 β -Estradiol	100
Synthetic estrogens	
Diethylstilbestrol	234
Phytoestrogens	
Coumestrol	0.024
Mycoestrogens	
α -Zearalanol	0.026
4-Alkylphenol	
4-Nonylphenol	0.00036
4-Octylphenol	0
Other contaminants	
Bisphenol A	0
Butylbenzylphthalate	0

ラボン類のエストロゲンレセプターに対する選択性の意味は今後の検討課題と考える^{1), 9)}。

6 植物エストロゲンのヒトへの影響 —疫学検討^{1), 2)}

大豆摂取により動脈硬化の進行が防げることがここ50年の研究によって明らかになってきているがその原因が明確ではなかったが, 最近その原因はイソフラボン類がその作用の元であることが明らかになってきた。イソフラボン類の投与によりサルにおいて, 子宮に影響を与えずに血清中のコレステロール低下作用等の脂質改善の結果が得られつつあり, 閉経後のホルモン補充療法でイソフラボン類が有効であることが期待できる。

疫学的調査より, 西洋人より日本人および中国人では乳がん, 大腸がんおよび前立腺がんの発症頻度が低いのは大豆の摂取によると考えられている。多くの疫学調査より, 大豆の摂取は乳がん, 前立腺がん, 循環器系疾患の発症頻度低下, 閉経後の更年期障害症状の軽減, 骨粗鬆症の発生の低下に有効との結果がある。大豆の摂取がヒトでエストロゲン作用を示すかどうかを調べるために, 閉経後の97人女性に大豆 (genistein および daidzein) を4週間摂食させエストロゲン作用をいろいろな角度から調べたところ, 膈上皮細胞にその弱い作用性を見いだされる。また, パーボンウイスキーの主要植物エストロゲンである β -sitosterol および biochanin A を4人の閉経後の女性に投与し, エストロゲン作用を調べたところその作用が見いだされた。酒類中の植物エストロゲンは, 肝硬変等の肝臓の機能低下を示しているヒトではエストロゲン作用を示す可能性がある。ビールには genistein および daidzein が含まれていて, *in vitro* でエストロゲンレセプターへの結合性を調べたところ,

Table 5 Racial Differences in the Amount of Urinary Phytoestrogens and Natural Estrogens¹⁵⁾.

Urinary estrogens or phytoestrogens	Japanese/Oriental	American	Finnish
Genistein	3400		32
Daidzein	2600	220	41
Equol	2600	63	44
17 β -Estradiol (Postmenopausal)	0.76		0.94

Unit : nmol/24hr

ビールはバーボンウイスキーよりも結合性は強いことが判明した。さらに、閉経後の日本女性は“Hot Flush”の発症が西洋人に比べて著しく低いのは、エストロゲン作用を有する植物エストロゲンの摂取に関連していると考えられる。そこで、日本人、アメリカ人およびフィンランド人の尿中のイソフラボン量を測定したところ、日本人はアメリカ人およびフィンランド人に比べて、著しく高濃度のイソフラボン類を排泄していることが判明した¹⁴⁾。これは大豆製品（豆腐、味噌、油揚げ、厚揚げ、高野豆腐）の摂取に起因すると考えられている（Table 5）。また、男性の前立腺がんの低い死亡率は低脂肪食と大豆製品の摂食によると考えられ、日本人男性とフィンランド人の血中 daidzein, genistein および equol の遊離体および硫酸もしくはグルクロナイド抱合体の量を比較したところ、約7~50倍日本人の方が高いことが判明した¹⁵⁾。

7 植物由来エストロゲン類の種々の薬理作用

植物エストロゲンはエストロゲンレセプターに関連することなくチロシinkinナーゼ阻害、トポイソメラーゼ阻害、アロマターゼ阻害、血管新生阻害を示すとの報告がある。特にチロシinkinナーゼおよび血管新生作用は発がん性に関連しており、大豆製品の摂食は発がんの予防につながるものと考えられている^{1)~3)}。以下に血管新生阻害およびアロマターゼ阻害について若干説明する。

7-1 血管新生阻害¹⁶⁾

固形がんの増殖をはじめとする多くの病気に血管の内皮細胞の増殖が関係しているが、ヒトの尿中にそれを阻害する物質が存在することが知られているがその物質を抽出・構造決定したところ、Genistein が最も強い活性があるとして見いだされた。

7-2 アロマターゼ阻害¹⁷⁾

アロマターゼは男性ホルモンの testosterone および androstenedione から芳香族化反応を触媒し、estradiol および estrone を生成する酵素である。ヒト胎盤由来アロマターゼ活性はフラボン類により阻害され、7,8-benzoflavone, chrysin, apigenin, flavone, flavanone, quercetin の順で阻害活性は高い。

8 最後 に

植物エストロゲンに関して、2種の研究が今後必要であると考ええる。その一つは内分泌攪乱作用の懸念である。米国では幼児の大豆製品の摂取には注意が要するとの意見がある。現在、弱いエストロゲン作用を有する合成化学物質だけが大きな問題として取り上げられているが、今後、エストロゲン作用がやや強くかつ摂取量が圧倒的に多い植物エストロゲンを含めた総合的な影響評価が重要な研究課題となる。つまり、現在の社会の関心がマスコミ等の影響でエストロゲン様活性が弱く且つ微量の合成化合物に焦点を合わせ、ヒトが摂食する食品中の植物由来のエストロゲン様化合物を評価していないことにより、内分泌攪乱問題の本質を見逃すことになる。第二は、本稿で述べたように植物エストロゲンの骨粗鬆症治療、がん予防効果、コレステロール低下作用、心血管系へのよい影響等の種々の薬理効果が期待されており、医療・医薬もしくは予防薬の観点から、今後ますます研究されることがと考える。イソフラボン類は今後、閉経後の種々の疾病の治療に、女性のホルモン補充療法としてますます注目を集めると予測する。

(受付：1999年6月11日，受理：1999年7月19日)

文 献

- 1) H.B. Patisaul, P.L. Whitten, “Endocrine Disruptors : Effects on male and female reproductive systems”, ed by R.K. Naz, CRC Press, Boca Raton (1999), p.89.
- 2) R.J. Golden, K.L. Noller, L. T.-Ernstoff, R.H. Kaufman, R. Mittendorf, R. Stillman, E.A. Reese, *CRC Crit. Rev. in Toxicol.* 28, 109 (1998).
- 3) 山崎和男, ファルマシア, 35, 235, (1999).
- 4) 金子秀雄, 庄野文章, 松尾昌季, 科学 (岩波書店) 68, 598 (1998).
- 5) 金子秀雄, 周産期医学, 29, 399-401 (1999).
- 6) 高井 泰, 廣井久彦, 堤 治, ホルモンと臨床 46増刊号, 319 (1998).
- 7) 加藤茂明, 核内レセプターとシグナル伝達, 実験医学, バイオサイエンス 19 (1994), p.45.

- 8) 小林良二, 萩原正敏, “レセプター—分子薬理学的アプローチ” 講談社サイエンティフィク (1997), p.77.
- 9) G.G.J.M. Kuiper, B. Carlsson, K. Grandien, E. Enmark, J. Häggblad, S. Nilsson, J.-Å. Gustafsson, *Endocrinology*, **138**, 863, (1997).
- 10) B.E. Gillesby, T.R. Zacharewski, *Environ. Toxicol. Chem.*, **17**, 3 (1998).
- 11) N.G. Coldham, M. Dave, S. Sivapathasundaram, D.P. McDonnell, C. Connor, M.J. Sauer, *Environ. Health Perspect.*, **105**, 734, (1997).
- 12) 金子秀雄, 松永治之, 大江師久, 住田佳代, 未発表データ.
- 13) R. Santti, S. Makela, L. Strauss, J. Korkman, M. Kostian, *Toxicol. Ind. Health*, **14**, 223, (1997).
- 14) H. Adlercreutz, E. Hämäläinen, S. Gorbach, B. Goldin, *Lancet*, **339**, 1233, (1992).
- 15) H. Adlercreutz, H. Markkanen, S. Watanabe, *Lancet*, **342**, 1209, (1993).
- 16) T. Fotsis, M. Pepper, H. Adlercreutz, G. Fleischmann, T. Hase, R. Montesano, L. Schweigerer, *Proc. Natl. Acad. Sci.*, **90**, 2690, (1993).
- 17) J.T. Kelles, Jr., L.E. Vickery, *Science*, **225**, 1032, (1984).
-

[総説] リグナン類の機能性：特にゴマリグナンを中心に

大澤 俊彦

名古屋大学大学院生命農学研究科
(〒464-8601 愛知県名古屋市千種区不老町1)

リグナン類は、広く植物界に存在し、様々な生理活性を持つ化合物である。油糧種子中では、特にゴマ種子中に存在するユニークなゴマリグナン類が知られている。主要なリグナン類として、セサミン、セサモリンが知られていたが、ほとんどそれらの生理機能は明らかではなかった。そこで、セサミン、セサモリンをはじめ、セサミノールやピノレジノールなど脂溶性リグナン類が生体内で酸化ストレス予防効果を示すと共に、多くの機能性を有していることが明らかとなった。特に、セサミノールは強力にLDLの酸化を抑制し、ゴマ油の製造工程のみならず脱脂ゴマ粕からも摂取後、腸内細菌によりセサミノール配糖体から二次的に生成することが明らかにされた。さらに、個体レベルにおける動脈硬化予防作用の検討のため、高コレステロール負荷ウサギと共に家族性高脂血症のモデルであるワタナベラビット(WHHL)を対象に実験を行ったところ、有効に抑制し、今後の研究の進展に期待が待たれる。

(連絡者：大澤俊彦) Vol.48, No.10, 1041 (1999)

[総説] 植物エストロゲンとその核内レセプター

金子 秀雄

住友化学工業株式会社生物環境科学研究所
(〒554-8558 大阪府大阪市此花区春日出中3-1-98)

女性ホルモン様作用を有する植物エストロゲンは現在200種類が知られており、その中でもイソフラボン類の coumestrol, genistein および daidzein は強い活性を示す。これらのイソフラボン類は、エストロゲンレセプターに対して高い親和性を示す。イソフラボン類は、内分泌攪乱作用で話題となっている合成化合物(例: bisphenol-A, 4-nonylphenol)よりも強いエストロゲン作用(*in vitro*)を示し、また、日本人の場合は大豆製品を通じて大量のイソフラボン類を摂取しているために内分泌攪乱作用が議論されている。一方、イソフラボン類は骨粗鬆症治療、前立腺がん予防、乳がん予防、コレステロール低下作用等の種々の薬効があると報告され、植物エストロゲン類のリスク/ベネフィットの両面をよりよく評価するために、さらなる分子レベルの研究の進展が期待される。

(連絡者：金子秀雄) Vol.48, No.10, 1049 (1999)

[総説] テルペノイドの抗変異原性および抗発がん性

宮澤 三雄

近畿大学理工学部
(〒577-8502 大阪府東大阪市小若江3-4-1)

本総説では各種テルペノイドの抗変異原性と抗発がん性について概説する。特に抗変異原性における試験法、変異原物質およびその効果について取り上げた。本稿で扱った87種のテルペノイドの抗変異原性および抗発がん性に関する報告は1989-1999に報告されたものであり、それらの生理活性の特徴について紹介した。

(連絡者：宮澤三雄) Vol.48, No.10, 1057 (1999)