

## 特集：みんなが自分らしく過ごすために～女性の健康と食事～

## 疫学研究から考える食と女性の健康

中 本 真理子

徳島大学大学院医歯薬学研究部実践栄養学分野講師

(令和6年11月5日受付)(令和6年11月8日受理)

## はじめに

疫学研究とは地域社会や特定の人間集団を対象として、病気の発症状況などの健康に関する事柄の頻度や分布を調査し、その要因を明らかにする医学研究である<sup>1,2)</sup>。疫学研究から得られた情報は疾病予防のための戦略を計画・評価することや、疾病発症後の患者の治療計画などに活用される。これまでにも、疫学研究に基づき食事と健康との関連について多数の報告がなされてきた。そのひとつに、食事が女性の健康に及ぼす影響に関するものがある。特に女性は、一生を通じて女性ホルモンの影響を受け、ライフステージに応じて罹患しやすい疾病や症状が異なっている。そこで本稿ではこれまでに報告されている疫学研究の知見をもとに、食事の中でも植物エストロゲンとして知られるイソフラボンやそれらを多く含む大豆製品の摂取と健康についての知見を紹介する。

## 女性ホルモンと女性の健康課題

女性ホルモンには、主に卵巣から分泌される「エストロゲン」と「プロゲステロン」がある。この2つのホルモンは排卵や月経をコントロールするだけでなく、女性の心身の健康に大きく影響を与える。特にエストロゲン分泌の多寡によって、女性は思春期、成熟期、更年期、老年期などのステージが分けられるが、それぞれのステージによって罹患しやすい疾病や症状が異なっている<sup>3)</sup>。例えば、エストロゲンの分泌が急激に増加し始める思春期や分泌量が多い成熟期では、月経痛、月経前症候群、子宮内膜症、子宮筋腫といったエストロゲン分泌が多いことによる健康課題が増加する。急激にエストロゲンの分泌が減少する更年期では、エストロゲンが減少することによる健康課題として、肩こり、ホットフラッシュ、動悸、睡眠障害といった更年期によるさまざまな身体不調を感じる女性が増加する。さらに更年期以降は、エストロゲン分泌が低い状態が続き、骨粗鬆症や認知症など、男性より女性が罹患しやすい疾病・健康課題が生じやすい(表1)。

表1. 女性ホルモン分泌量の多寡と健康課題<sup>a)</sup>

	思春期	成熟期	更年期	老年期
エストロゲン分泌量	急激に増加	高い	急激に減少	低い
ライフイベント	初経を迎える (平均初経年齢12.3歳 <sup>b)</sup> )	妊娠・出産 (第1子出生時の母親の平均年齢30.9歳 <sup>c)</sup> )	閉経を迎える (平均閉経年齢50.5歳 <sup>d)</sup> )	
健康課題	月経困難症、月経前困難症・月経不順・無月経	月経困難症、月経前困難症・月経不順・無月経、月経前症候群、子宮内膜症、子宮筋腫、子宮頸がん、乳がん	更年期障害、乳がん、子宮体がん、卵巣がん	乳がん、子宮体がん、卵巣がん、骨粗鬆症、アルツハイマー・認知症

<sup>a)</sup> 厚生労働省「女性の健康推進室 ヘルスケアラボ」<sup>b)</sup> 平均初経年齢：生殖・内分泌委員会報告。わが国思春期少女の体格、体重変動、希望体重との相互関連について一アンケートによる。日産婦誌 1997; 49: 367-377. に基づく。<sup>c)</sup> 1子出生時の母親の平均年齢：厚生労働省 令和4年度人口動態調査結果に基づく。<sup>d)</sup> 平均閉経年齢：日本産科婦人科学会報告(1995年)に基づく。

## イソフラボンと大豆製品

イソフラボンは、日本を含むアジアの食文化で伝統的に食されてきた大豆製品（豆腐，納豆，味噌など）に豊富に含まれる機能性成分である<sup>4-6)</sup>。その化学構造が17βエストラジオール（エストロゲン）に類似していることから，植物性エストロゲンとも呼ばれている。イソフラボンは，大豆や大豆製品に含まれる主要な栄養素であるたんぱく質や，ビタミン，ミネラルとは異なり，ヒトの体に必須の栄養素ではないが，エストロゲン受容体に結合することから，種々の生体作用を発揮することが知られている。

イソフラボンは，大豆製品のほとんどに含まれているが，原料の大豆の種類や食品の製造方法によってその含有量は異なる（表2）。また，イソフラボンには配糖体とアグリコンという形態が存在する。大豆食品中に存在するイソフラボンは糖と結合した形態である配糖体として存在するが，体内で腸内細菌の働きによって化学構造の糖鎖部位の結合が外れ，アグリコンという形態になり吸収される。ゲニステイン，ダイゼイン，グリシテインの3種類のアグリコンと，それぞれに対応した3種類の配糖体（ゲニスチン，ダイジン，グリシチン）が存在する。加えて，配糖体のアセチル化体，マロニル化体があることが知られている。代表的な3種類のアグリコンの化学構造を図1に，アグリコンと配糖体の特徴について表3に示す。ダイゼイン，ゲニステイン，グリシテインに代

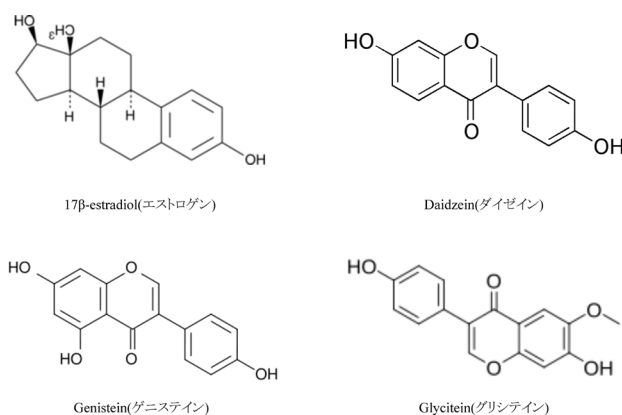


図1. 17β-estradiol とイソフラボンアグリコン（ダイゼイン，ゲニステイン，グリシテイン）の構造式

表3. 代表的なイソフラボンの種類とその特徴<sup>a, b</sup>

	アグリコン	配糖体
構造	糖がはずれた構造	糖と結合した構造
イソフラボン名	ダイゼイン ゲニステイン グリシテイン	ダイジン ゲニスチン グリシチン
含有量が多い食品	大豆発酵食品 (味噌，納豆)	大豆非発酵食品 (大豆水煮，豆腐， 油揚げ)
吸収能	吸収されやすい	アグリコンより吸収 されるまでに時間が かかる <sup>c</sup>
エストロゲン受容体 への結合能	結合できる	そのままの状態では 結合しない <sup>d</sup>

<sup>a</sup> 食品安全委員会「大豆及び大豆イソフラボンに関する Q & A」  
[http://www.fsc.go.jp/sonota/daizu\\_isoflavone.html](http://www.fsc.go.jp/sonota/daizu_isoflavone.html)（アクセス日：  
2024年10月25日）

<sup>b</sup> イソフラボンの種類には，配糖体のアセチル化体やマロニル化体を含め12種類が存在するが，そのうちの代表的な6種類について抜粋し記述した。

<sup>c</sup> 体内で唾液や小腸粘膜の酵素，腸内細菌の持つβ-グルコシダーゼ等により代謝され，アグリコンとなってから腸管より吸収される過程をたどるため。

<sup>d</sup> 体内で唾液や小腸粘膜の酵素，腸内細菌の持つβ-グルコシダーゼ等により代謝されアグリコンに変換されることでエストロゲン受容体と結合できるようになる。

表2. 大豆製品に含まれるイソフラボン量<sup>a, b</sup>

食品名（検体数）	含有量範囲（mg）	平均含有量（mg）
大豆（11検体）	88.3～207.7	140.4
煮大豆（3検体）	69.0～74.7	72.1
豆腐（4検体）	17.1～24.3	20.3
油揚げ類（3検体）	28.8～53.4	39.2
凍り豆腐（1検体）	88.5	88.5
黄粉（2検体）	211.1～321.4	266.2
豆乳（3検体）	7.6～59.4	24.8
おから（1検体）	10.5	10.5
納豆（2検体）	65.6～81.3	73.5
味噌（8検体）	12.8～81.4	49.7
醤油（8検体）	0.7～1.2	0.9

<sup>a</sup> 各食品100gあたり大豆イソフラボンアグリコンとしての含有量（mg）を示す。

<sup>b</sup> 厚生科学研究（生活安全総合研究事業）食品中の植物エストロゲンに関する調査研究（1998）より一部抜粋。

表されるアグリコンは，配糖体のイソフラボンと比べ吸収されやすく，体内でのエストロゲン受容体への結合能も高いことが報告されている<sup>7, 8)</sup>。このような特徴を有することから，フラボノイドとしての抗酸化作用に加え，植物エストロゲン作用を併せ持つことを通じて，ヒトの健康に幅広く寄与することが期待されている<sup>9)</sup>。

## イソフラボン、大豆製品の摂取と女性の健康

各ライフステージに応じた女性の健康課題を解決するために、食事が貢献できることはあるのだろうか。今回、人間集団を対象に実施されたこれまでの疫学研究より“食と女性の健康”にかかわるエビデンスを紹介し、女性の生涯にわたる健康に対して食事がどのような役割を担っているのかについて考えてみたい。

まず、エストロゲンの分泌量が多い成熟期の女性における健康課題のひとつ「子宮内膜症」に対して、大豆製品やイソフラボンの摂取はどのようにかかわっているのだろうか。岐阜県に居住する35～54歳の日本人女性1,172名を対象に実施された疫学調査において、食事摂取頻度調査から評価した総イソフラボン摂取量と6年間の追跡期間の間に発生した子宮内膜症による子宮摘出リスクとの関連が検討されている<sup>10)</sup>。当該研究では、食事摂取頻度調査から評価した総イソフラボン摂取量を低群（平均総イソフラボン量：20.4mg）、中群（平均総イソフラボン量：32.8mg）、高群（平均総イソフラボン量：50.1mg）の3群にわけ、総イソフラボン摂取量の低群を基準としたときの中群、高群における6年間の追跡期間の間に発生した子宮内膜症による子宮摘出リスクを推定している。その結果、低群に比べ中群で有意に子宮内膜症による子宮摘出リスクは低値を示し、そのリスク比と95%信頼区間は0.35（0.13-0.97）であった。この結果は、イソフラボンを適度に摂取することが子宮内膜症による子宮摘出リスクをおよそ3分の1に減らす可能性があることを意味している。

次に、エストロゲンの分泌量が急激に減少する更年期の女性における健康課題のひとつ「更年期障害」とイソフラボン摂取との関係について紹介する。最終月経が半年以上前の日本人女性46名を対象に24時間蓄尿サンプル中に含まれるイソフラボンの量を測定した研究がある<sup>11)</sup>。この研究では、被験者を更年期症状で「日常生活に支障がない女性」と「日常生活に支障がある女性」の2群に分け、尿サンプル中に排泄されていたイソフラボン量を比較している。その結果、ダイゼインの尿中排泄量に関しては2群間に差は認められなかったものの、エクオール尿中排泄量は異なっており、更年期症状で「日常生活に支障がある女性」でエクオールの尿中排泄量が有意に低いことが示されていた。エクオールはダイゼインが体内の腸内細菌によって代謝されることで生成されるもので、ダイゼインに比べてエストロゲン受容体に結合し

やすいことが知られている<sup>12)</sup>。エクオールがエストロゲン受容体に結合しやすいという特徴を有するということは、体内のエストロゲン分泌量に応じて、エクオールがエストロゲンと類似した作用あるいは拮抗する作用を示すことが考えられる。特に急激なエストロゲンの分泌減少がみられる更年期においては、エクオールがエストロゲンに代わってエストロゲン受容体と結合することによってエストロゲンと類似した作用を示す可能性が高く、更年期症状で生じる日常生活での不調の出やすさにも影響している可能性があることを示している。

最後に、エストロゲンの分泌量が低い老年期の女性における健康課題のひとつである「骨粗鬆症」に対する、イソフラボンの摂取の効果を検証した研究を紹介する。日本の7つの市町村に居住する45歳以上の閉経後女性1,417名を対象に実施された疫学調査において、食事摂取頻度調査から評価した納豆摂取量と15年間の追跡期間の間に発生した骨粗鬆症による骨折リスクとの関連が検討されている<sup>13)</sup>。当該研究では、食事摂取頻度調査から評価した1週間あたりの納豆摂取量を低群（1パック未満）、中群（1～6パック）、高群（7パック以上）の3群にわけ、低群を基準としたときの中群、高群における15年間の追跡期間の間に発生した骨粗鬆症による骨折リスクを推定している。年齢やBMI、飲酒習慣、喫煙習慣などの基本的な特性を考慮しても、低群に比べ中群および高群のハザード比（95%信頼区間）はそれぞれ0.79（0.56-1.10）、0.56（0.32-0.99）となっており、納豆の摂取量が増加するほど、骨粗鬆症による骨折リスクは低値を示すことが示されていた。この結果は、納豆を摂取することが骨粗鬆症による骨折リスクを低下させる可能性があることを意味している。

## イソフラボン・大豆製品の摂取と健康長寿

食事は女性の健康だけでなく男性も含めた多くの人々の健康を維持するためにも重要な要素である。高齢社会を迎えた現代の日本において大豆製品やイソフラボンの摂取が健康長寿にどのような影響を及ぼすのかについて「国立長寿医療研究センター・老化に関する長期縦断疫学研究（National Institute for Longevity Sciences - Longitudinal Study of Aging : NILS-LSA）」の研究結果に基づき考えてみたい。

NILS-LSAは、年齢および性で層化無作為抽出された40歳以上の地域住民を対象とした老化と老年病に関する



縦断的コホート調査である<sup>14)</sup>。医学・心理・運動・身体組成・栄養などの老化・老年病に関わる広い分野にわたって、調査データの収集および解析を行っている。

NILS-LSA の第2次調査（ベースライン）に参加した60歳以上の対象者のうち、その後の追跡調査（第3次～7次調査）に1回以上参加した男性403人と女性373人を対象として、豆類、大豆製品、大豆イソフラボンの摂取量と認知機能障害との関連を評価した<sup>15)</sup>。食事摂取状況は3日間の食事記録を用いた。認知機能はミニメンタルステート検査（MMSE）によって評価し、認知機能障害の判定はMMSEスコア $\leq 23$ とした。豆類、大豆製品、大豆イソフラボンの摂取量と認知機能障害との関係について一般化推定方程式を用いて評価した。男性では総大豆製品および総イソフラボン摂取量と認知機能障害との有意な関連はみられなかったが、女性では総豆類、総大豆類、総大豆イソフラボン摂取量が1標準偏差分増加すると、認知機能障害リスクはそれぞれ0.48 (0.28-0.81;  $p=0.006$ ), 0.51 (0.32-0.83;  $p=0.007$ ), 0.55 (0.32-0.93;  $p=0.026$ ) となり、およそ半分程度まで認知機能障害リスクが低下していた。この研究において1標準偏差分の大豆製品の目安量は、煮豆なら小鉢1杯、豆腐なら3分の1丁、納豆なら普通パック1パック程度である。また65歳以上の認知症患者数については、男性よりも女性でその有病率が高いことが報告されている<sup>16)</sup>。これらのことから、高齢者の中でも特に認知機能障害になりやすい女性において、前述の目安量を参考に日常的な食事の中に大豆製品を取り入れることで認知機能障害リスクの低下につながるかもしれない<sup>17)</sup>。

次に、NILS-LSA の第1次調査（ベースライン）に参加した40～79歳の対象者2,136名において、豆類、大豆製品、大豆イソフラボンの摂取量とその後の死亡率との関連を評価した<sup>18)</sup>。食事摂取状況は前述の3日間の食事記録を用い評価し、2017年12月31日までの死亡状況について人口動態統計より抽出した。豆類、大豆製品、大豆イソフラボンの摂取量とその後の死亡率との関連を評価するために、コックス比例ハザード分析を用いた。その際に、豆類、大豆製品、大豆イソフラボンの摂取量を低群、中群、高群の3分位で3群に分け、低群を対照群として用いた。60歳以上の対象者では豆類、大豆製品、大豆イソフラボンの摂取量とその後の死亡率とに有意な関連はみられなかったが、60未満の対象者では総大豆製品および各イソフラボン摂取量は全死亡率との間に有意な負の関連がみられた（傾向性の $p<0.05$ ）。総大豆製品およ

び総イソフラボンの高群は低群と比較し、全死亡率のハザード比（95%信頼区間）はそれぞれ0.32 (0.13-0.78), 0.35 (0.17-0.73) であった。このことから、中年期から大豆製品やイソフラボンをより多く摂取することがその後の死亡リスクを減少させる可能性がある。

## おわりに

本稿を通じてイソフラボンやイソフラボンを多く含む大豆製品と健康との関係についていくつかの研究を紹介し、大豆製品を取り入れた食生活を送ることは、女性の健康だけでなく男性を含む多くの人々の健康に寄与する可能性があることをまとめた。しかし本稿で伝えたいことは単に大豆製品を多く摂取すればよい、ということではない。私たちの健康を維持していくためには、“何を食べるか”に加えて、運動や睡眠などの規則正しい一般的な生活習慣に目を向けることも重要である。食習慣をはじめ「習慣」の多くは、長期にわたって繰り返され、定着していくものである<sup>19)</sup>。ゆえに定着するとなかなか簡単には変えがたいものでもある。だからこそ、健康を維持するという観点において、できるだけ若いうちから食習慣を考えること、その中で大豆製品に慣れ親しむ機会を持つことのきっかけに本稿がなればと考えている。

## 謝 辞

本稿で紹介した研究（NILS-LSA）の実施において、NILS-LSA にご参加くださった愛知県大府市ならびに東浦町の住民の皆様感謝いたします。また国立長寿医療研究センター長寿医療研究開発費24-10およびJSPS 科研費20K05925の助成を受け実施されました。

## 利益相反

開示すべき利益相反はない。

## 文 献

- 1) 佐々木敏：わかりやすいEBNと栄養疫学。同文書院
- 2) Gordis, L., 木原正博（訳）：疫学 - 医学的研究と実践のサイエンス。南江堂
- 3) 厚生労働省「女性の健康推進室 ヘルスケアラボ」:

- <https://www.bosei-navi.mhlw.go.jp/health/lifestage.html> (2024年5月25日アクセス)
- 4) Christine, M. D. B., Chee-Beng, T., Sidney, W. M. (eds) : The world of Soy. The University of Illinois Press, Illinois, USA, 2008
  - 5) Magee, P. J., Rowland, I. R. : Phyto-oestrogens, their mechanism of action : current evidence for a role in breast and prostate cancer. *Br J Nutr.*, **91**(4) : 513-31, 2004
  - 6) Ren, M. Q., Kuhn, G., Wegner, J., Chen, J. : Isoflavones, substances with multi-biological and clinical properties. *Eur J Nutr.*, **40**(4) : 135-46, 2001
  - 7) Sacks, F. M., Lichtenstein, A., Horn, L. V., Harris, W., *et al.* : Soy protein, isoflavones, and cardiovascular health : an American Heart Association Science Advisory for professionals from the Nutrition Committee. *Circulation.*, **113**(7) : 1034-44, 2006
  - 8) 食品安全委員会「大豆及び大豆イソフラボンに関する Q & A」 : [http://www.fsc.go.jp/sonota/daizu\\_isoflavone.html](http://www.fsc.go.jp/sonota/daizu_isoflavone.html) (2024年10月25日アクセス)
  - 9) Patra, S., Gorai, S., Pal, S., Ghosh, K., *et al.* : A review on phytoestrogens : Current status and future direction. *Phytother Res.*, **37**(7) : 3097-3120, 2023
  - 10) Nagata, C., Takatsuka, N., Kawakami, N., Shimizu, H. : Soy product intake and premenopausal hysterectomy in a follow-up study of Japanese women. *Eur J Clin Nutr.*, **55**(9) : 773-7, 2001
  - 11) Aso, T. : Equol improves menopausal symptoms in Japanese women. *J Nutr.*, **140**(7) : 1386S-9S, 2010
  - 12) 石見佳子, 東泉裕子 : 腸内細菌が作り出す大豆イソフラボン代謝産物の有用性と安全性. 化学と生物, **51**(2) : 74-77, 2013
  - 13) Kojima, A., Ikehara, S., Kamiya, K., Kajita, E., *et al.* : Natto Intake is Inversely Associated with Osteoporotic Fracture Risk in Postmenopausal Japanese Women. *J Nutr.*, **150**(3) : 599-605, 2020
  - 14) 国立研究開発法人 国立長寿医療研究センター 老化疫学研究部 HP : <https://www.ncgg.go.jp/ri/lab/cgss/department/ep/> (2024年10月26日アクセス)
  - 15) Nakamoto, M., Otsuka, R., Nishita, Y., Tange, C., *et al.* : Soy food and isoflavone intake reduces the risk of cognitive impairment in elderly Japanese women. *Eur J Clin Nutr.*, **72**(10) : 1458-1462, 2018
  - 16) 高齢者の健康・福祉 | 平成29年版高齢社会白書 (概要版)
  - 17) すこやかな高齢期をめざして～ワンポイントアドバイス～ No. 24 食事と認知機能 (3) ～日本の食文化に欠かせない豆類～ : <https://www.ncgg.go.jp/ri/advice/24.html> (2024年10月26日アクセス)
  - 18) Nakamoto, M., Otsuka, R., Tange, C., Nishita, Y., *et al.* : Intake of isoflavones reduces the risk of all-cause mortality in middle-aged Japanese. *Eur J Clin Nutr.*, **75**(12) : 1781-1791, 2021
  - 19) Wood, W., Rünger, D. : Psychology of Habit. *Annu Rev Psychol.*, **67** : 289-314, 2016

## *The relationships between dietary intake and women's health based on epidemiological studies*

*Mariko Nakamoto*

*Department of Public Health and Applied Nutrition, Institute of Biomedical Sciences, the University of Tokushima Graduate School, Tokushima, Japan*

### SUMMARY

Epidemiology is the study of how often diseases occur in different groups of people and why. Epidemiological information is used to plan and evaluate strategies to prevent illness and as a guide to the management of patients in whom disease has already developed. Women experience physical and mental changes that are different from those in men, depending on the concentrations of female hormones secreted and changes in life events (e.g., marriage, childbirth, child rearing, etc.). There have been various epidemiological studies on the relationships between dietary intake and women's health. In particular, plant estrogens (isoflavones), which are structurally similar to female hormones, have been reported to be associated with various health conditions in women including endometriosis, menopausal disorders, and osteoporosis. In addition, dietary intake is an important factor for the maintenance of health not only in women but also in men. It has recently been reported that intake of soy products and isoflavones is involved in the maintenance of cognitive function and longevity in middle-aged and elderly Japanese people. Thus, it has been suggested that habitual dietary intake, especially a dietary style that includes soy products, might contribute to human health regardless of gender.

Key words : soy, isoflavones, women's health, human's health, epidemiological study