

報道各位

2008.03.31  
080301

世界で初めて大豆イソフラボンの不妊治療への有効性を確認

- 武庫川女子大学とニチモウの共同研究論文が英「*J.Endocrinology*」誌に掲載 -

武庫川女子大学  
理事長 大河原 量

ニチモウ株式会社  
取締役社長 小池 由紀夫  
コード番号 8091

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

ニチモウ株式会社（本社：東京都品川区、社長：小池由紀夫。以下、ニチモウ）と、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、ヒトの子宮内膜上皮細胞における妊娠・着床に不可欠なサイトカインである白血病阻害因子(LIF)とトランスフォーミング成長因子β(TGF-β)の分泌、ならびに Glycodelin 発現に対する調整作用を世界で初めて発見し、不妊治療への有効性を武庫川女子大学（兵庫県西宮市、理事長：大河原量）との共同研究で確認しました。

記

ニチモウは、武庫川女子大学薬学部とヒトの子宮内膜上皮細胞におけ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®』）の調整作用について、2005年4月から共同研究を行ってきました。

*in vitro*（細胞試験）の実験で、血漿中濃度の範囲内の AglyMax を投与することにより、子宮内膜ガン由来細胞(Ishikawa 細胞)および健康検体ドナーから初代分離した子宮内膜上皮細胞における妊娠・着床に不可欠な LIF および TGF-β の分泌を促し、また、グリコデルリタンパク質の発現を促した。その研究論文が本年2月9日権威ある英国の内分泌医学雑誌「*J. Endocrinology* 2月号」に全文掲載されました。

\* 『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】～イソフラボン、ヒト子宮内膜上皮細胞における、白血病阻害因子およびトランスフォーミング成長因子 $\beta$ の分泌、ならびに、グリコデリンの発現を調整する～

(原題: Isoflavones regulate secretion of leukemia inhibitory factor and transforming growth factor  $\beta$  and expression of glycodelin in human endometrial epithelial cells)

発表者: 家森 幸男 (武庫川女子大学 国際健康開発研究所 所長)  
池田 克己 (武庫川女子大学 薬学部 健康生命薬科 教授)  
安井 菜穂美 (武庫川女子大学 薬学部 助手)  
潘 偉軍 (ハーバード大医学部 BIDMC 外科、ニチモウ主任研究員)  
塩谷 雅英 (英(はなぶさ)ウイメンズクリニック院長)  
矢内原 敦 (昭和大学産婦人科学教室 兼任講師) 他

### 1. 研究背景

近年、10組に1組の夫婦は不妊に悩んでいるといわれ、今後ますます増加傾向を示している。この原因には、現代社会を取り巻くさまざまな環境および食生活が影響しているといわれている。解決策になると期待される不妊治療の医療費は高く、不妊に悩む夫婦にとっては経済的にも精神的にも大きな負担になっている。イソフラボンは、近年さらなる健康への有益性につき大きな注目を集めている。そこで、子宮生物学の分子レベルの研究を実施し、妊娠・着床に不可欠な LIF および TGF- $\beta$  の分泌、ならびにグリコデリンタンパク質の発現について検証した。

### 2. 研究方法

*in vitro* (細胞試験) の実験で、子宮内膜ガン由来細胞 (Ishikawa 細胞)、および初代分離した子宮内膜上皮細胞を用い、血漿中濃度の範囲内の AglyMax を投与することにより、LIF および TGF- $\beta$  の分泌、ならびにグリコデリンタンパク質の発現を調べた。

### 3. 研究結果

この実験で、血漿中濃度の範囲内の AglyMax を投与することにより、子宮内膜ガン由来細胞 (Ishikawa 細胞) における最大 LIF の分泌がコントロールの 12 倍に、TGF- $\beta$  の分泌が 5 倍に増えた。また、ダイゼインの代謝物であるエコールが LIF および TGF- $\beta$  の分泌をそれぞれ最大 32 倍と 22 倍に促した。この分泌促進は、エストロゲン受容体拮抗物質 ICI 182 780、マイトジェン活性化プロテインキナーゼキナーゼ (MEK) 1/2 阻害物質 PD98059、p38 マイトジェン活性化プロテインキナーゼ阻害物質 SB203580 によってブロックされた。

ウェスタンブロットおよび免疫化学染色の方法で、AglyMax により cAMP の分泌およびグリコデリンタンパク質の発現が増加することも発見した。AglyMax はグリコデリンの発現を 1.9 倍に促した。このグリコデリンタンパク質の発現は、SB203580 ではなく、MEK1/2 阻害物質 PD98059 およびプロテインキナーゼ A 阻害物質 H89 で減少した。

さらに、健康な検体ドナーからインフォームドコンセントを得て初代分離した子宮内膜上皮細胞においても AglyMax が LIF および TGF- $\beta$  の分泌を促進し、グリコデリンタンパク質の発現を促進することを確認した。

#### 4. 結論および研究者のコメント

武庫川女子大学・国際健康開発研究所所長で世界的な大規模疫学調査を実施した病理学者、家森幸男教授は、子宮内膜上皮から分泌された LIF は、ヒトおよび他の動物の着床に不可欠であり、TGF-β は、子宮内膜ストローマの脱落膜化を促進し、また、ヒト子宮内膜における胚の発達を助ける上で重要である」とコメントしている。また、グリコデリンは、胚の発達の初期事象の調整因子であり、子宮内膜上皮の分化マーカーであることを背景に、「本研究では、子宮生物学の分子レベルで、妊娠・着床に不可欠なサイトカインである LIF および TGF-β の分泌、ならびにグリコデリンタンパク質の発現に対するヒトの血中レベルの AglyMax などアグリコン型イソフラボンの作用メカニズムとその有効性を世界で初めて検証した」と述べた。

また、矢内原敦講師は（昭和大学産婦人科学教室）「本研究は子宮内膜の卵の着床環境にターゲットを絞った研究結果である。女性の性周期におけるホルモン分泌は必ずしも一定ではなく、イソフラボンがホルモン治療に代わる補完代替療法となる可能性を秘めていることを示唆するものである。さまざまな自然食品を含むサプリメントが不妊治療に効果を示す事が報告されているが、ほとんどのものが科学的な検討がなされておらず、本研究の意味合いは深いものと考えられる」と述べた。

さらに、塩谷雅英医師（英（はなぶさ）ウィメンズクリニック院長）は、「この研究成果は、臨床現場でホルモン治療に続く補完代替療法となり得る可能性が高い」と示唆し、「臨床効果の再確認を引き続き行いたい」と述べた。

本研究では、AglyMax（アグリコン型イソフラボン）が、子宮内膜上皮細胞株および初代分離した子宮内膜上皮細胞において、LIF および TGF-β の分泌を促進し、さらにグリコデリンの発現も促進することを実証した。これらのことから、食品サプリメントとしてのアグリコン型イソフラボンには、その子宮生物学的作用効果から妊娠・着床に関わるメリットが大きいと示唆された。

以上

#### 《参考》

本共同研究の論文が掲載された、英国の内分泌医学雑誌「*J. Endocrinology*」の引用度を測るインパクトファクターは 2006 年度 3.072 である。

\*\*\*\*\*

#### 記者説明会の開催について

4月7日(月)14時00分～、大手町地区において本リリースの詳細について、武庫川女子大学国際健康開発研究所・家森幸男教授を招き、記者説明会を開催いたしますので、ぜひご出席ください。

出席をご希望の方は、ニチモウ総務部広報チームまでご連絡ください。折り返し詳細をご案内いたします。

【お問合せ先】 Tel: 03-3458-3525 Fax: 03-3458-3088 web@nichimo.co.jp

\*\*\*\*\*