

健康成人における高脂肪含有cheeseおよび低脂肪含有cheese負荷による血中脂質、血小板凝集能、6-keto-PGF<sub>1α</sub>、Thromboxane B<sub>2</sub>および牛冠動脈、冠動脈のSMC、ECにおよぼす影響の検討

産業医科大学第2内科

中 島 康 秀

河 島 隆 士

八 代 晃

大 庭 千鶴子

現在までLow calorie cheese負荷による検討の一部が終了しているが、本研究は、まだ進行中であるので、中間報告とする。

〔研究目的〕

動物性脂肪が冠疾患の危険因子である血清cholesterolを上昇させる大きな原因とされている。しかしながら、脂肪が生体内でのエネルギー転換に必要であることは十分認識されている。我々の病院では、普通食の患者にはプロセスチーズ（100g当り、339カロリー、蛋白質22.7g、脂肪26g、糖質1.3g）を、動脈硬化性患者には、カッテージチーズ（100g当り、105カロリー、蛋白質13.3g、脂肪4.5g、糖質1.9g）を使用している。そこで本研究では、(1)健康成人にcross overで2種類のチーズ（高脂肪含有cheese、低脂肪cheese）を等量投与し、投与前後での、血清cholesterol、triglyceride、各リポ蛋白分画のcholesterol、triglyceride、およびアポ蛋白、脂肪酸を測定。これらの乳製品が、どの程度血清cholesterol、トリグリセライド、脂肪酸の変化に関与しているかをあきらかにする。更に近年、動脈硬化の原因としてLDL-cholesterolの動脈平滑筋細胞（SMC）や内皮細胞（EC）におよぼす影響が注目されている。そこで、乳製品投与前後の血清、LDL cholesterolの牛大動脈、冠動脈のSMC、ECにおよぼす影響を検討する。これらの検討により、乳製品であるチーズは、

実際に循環器疾患、特に虚血性心疾患の基盤となる冠動脈硬化に悪影響を与えているかどうか明らかにできるとともに、加えて適正な摂取量の想定が可能となる。

【研究計画】

- ・健康成人(非喫煙者、男性、標準体重の±10%以内)のもの 10名にて行う。
- ・実験 protocol

	-2 w	0 w	2 w	4 w	6 w	8 w
		Low calori cheese 50 g/day		High calori cheese 50 g/day		
		①	②	③	④	⑤
(1) Cholesterol † Triglyceride † Apolipoprotein		↑	↑	↑	↑	↑
(2) Fatty acid		↑				
(3) Platelet aggregation (ADP, Collagen, Epinephrine)		↑	↑	↑	↑	↑
(4) Thromboxane B <sub>2</sub> 6-keto PGF <sub>1α</sub>		↑	↑	↑	↑	↑
(5) Postheparin (Pre. 5 min. 15 min.) Platelet Factor 4 and β-TG		↑	↑	↑	↑	↑
(6) Proliferation of SMC		↑	↑	↑	↑	↑
(7) Post heparin (Pre. 15 min.) LPL		↑	↑	↑	↑	↑

† : Measured in Plasma and lipoprotein fractions (VLDL, LDL, HDL, HDL<sub>2</sub> and HDL<sub>3</sub>)

・各①～⑤において、早朝空腹時に採血し、以下の(1)～(6)について測定、検討する。

(1)血中、Total protein、hematocritおよび血清各リポ蛋白分画のcholesterol、triglyceride含量、アポ蛋白の測定を行う。リポ蛋白分画は超遠心法、Dextran-Mg<sup>2+</sup>沈澱法にて、VLDL, LDL, HDL, HDL<sub>2</sub>, HDL<sub>3</sub>各分画に分けて検討する。

- (2)脂肪酸構成についてThin layer chromatography法にて測定する。
- (3)血小板凝集能 (ADP 10  $\mu$ M、2  $\mu$ M、Collagen、Epinephrine惹起) を測定する。
- (4)血中prostanoid (6-keto PGF<sub>1 $\alpha$</sub> 、Thromboxane B<sub>2</sub>) の測定。
- (5)上記項目測定前日、Post Heparin Platelet Factor 4 および  $\beta$ -Thromboglobulinを測定する。
- (6)血清およびLDL cholesterol ( $1.006 \leq d \leq 1.063$ )、LDL+HDL cholesterol ( $1.006 \leq d \leq 1.21$ ) の牛大動脈、冠動脈のSMCおよびEC (explant法にて培養) におよぼす影響について<sup>3</sup>H-Thymidine、<sup>57</sup>Crを用いて検討する。
- 以上の検討により、乳製品 (チーズ) の血中脂質、脂肪酸、血小板凝集能、凝固系に与える影響が検討でき、更に動脈硬化の発生、進展に多大な影響を有する大動脈、冠動脈SMC、ECへの影響を検討し、乳製品の適正摂取量についての検討を行う。

Low calorie cheese : 低脂肪 (脂肪含有量15.0 g / 100 g) のスライスチーズを2枚/日投与

(1日脂肪負荷 5.9 g / 日)

High calorie cheese : 高脂肪 (脂肪含有量26.0 g / 100 g) のスライスチーズを3枚/日投与

(1日脂肪負荷14.8 g / 日)

#### [結 果]

Fig.の数値は、mean  $\pm$  SEM (n=10) で表示しており、統計学的検討は、Student's Paired t-testにて行った。

#### [結 語]

今回は、まだ途中経過を報告したので、それぞれの結果についての考察は、割愛する。

## Cholesterol

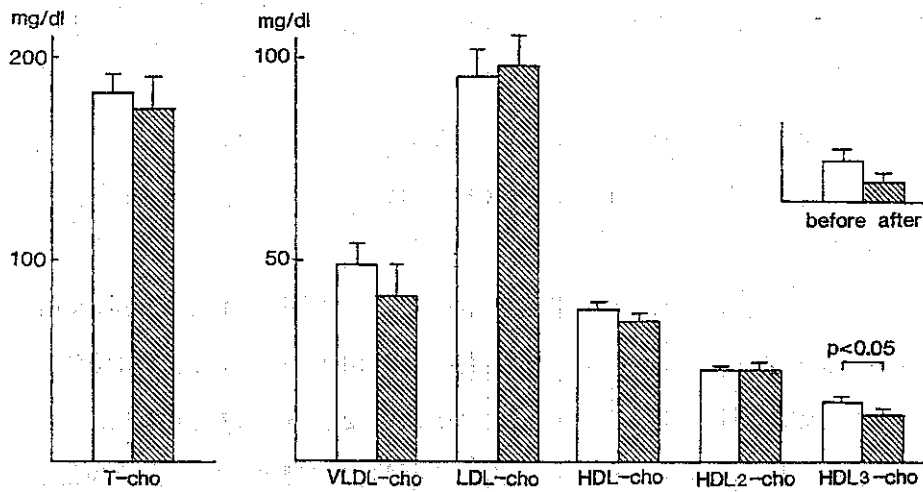


Fig. 1 血中および各リポ蛋白分画のコレステロール含量  
 Low-fat cheese負荷後のHDL<sub>3</sub>-コレステロールは、前値に比して、有意に低値を示したが、その他の分画では、差はなかった。

## Triglyceride

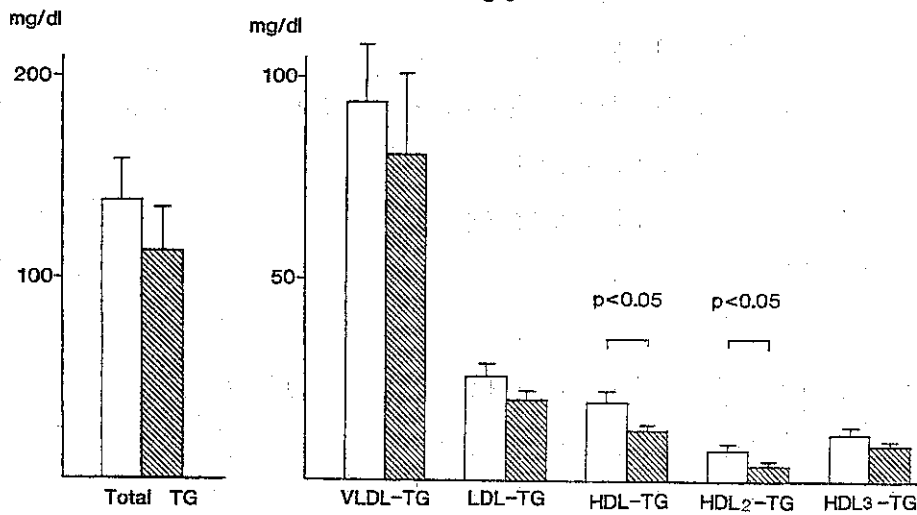


Fig. 2 血中および各リポ蛋白分画のトリグリセライド含量  
 Low-fat cheese負荷後のHDL-トリグリセライドは前値に比して有意に低値であり、特にHDL<sub>2</sub>-トリグリセライドが有意に低値だった。

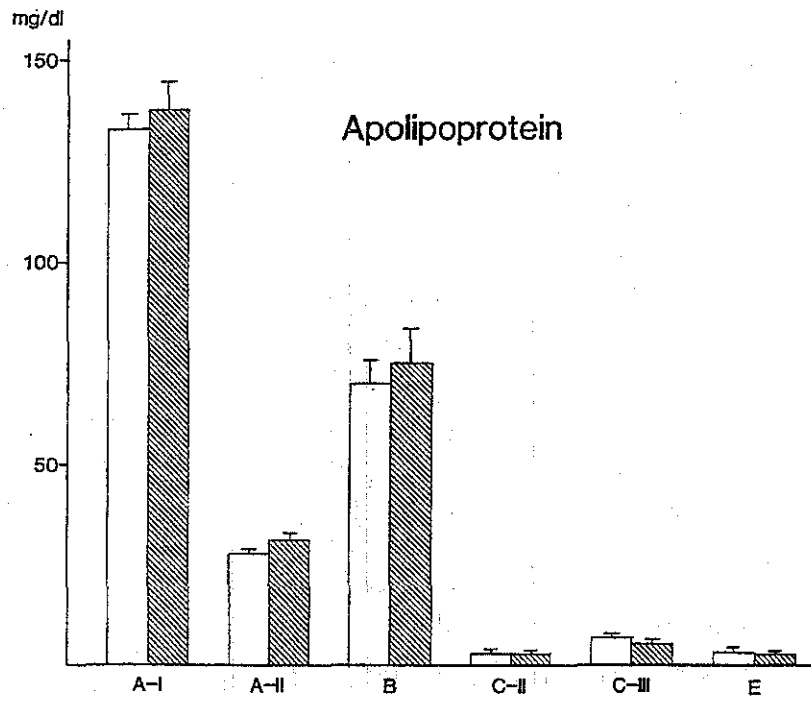


Fig. 3 血中アポ蛋白

Low-fat cheese 負荷前後で、特に差は見られなかった。

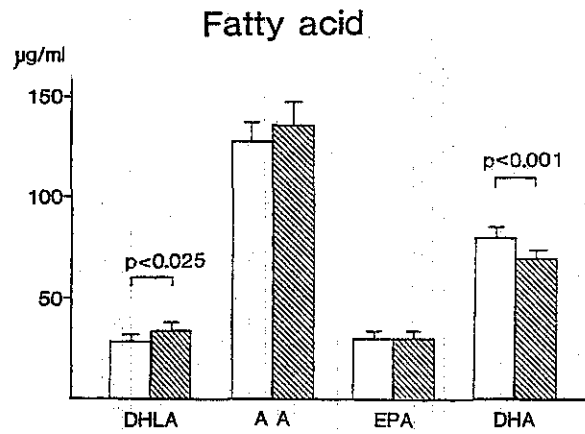


Fig. 4 脂肪酸

Homo- $\delta$ -linoleic acid (DHLA)、Arachidonic acid (AA)、Eicosapentaenoic acid (EPA)、Docosahexaenoic acid (DHA)

Low-fat cheese 負荷後、DHLAは有意に前値より高く、逆にDHAは有意に前値より低かった。

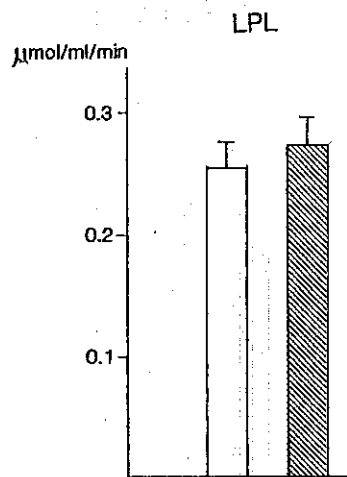


Fig. 5 Lipoprotein lipase activity  
Low-fat cheese負荷前後で差は見られなかった。

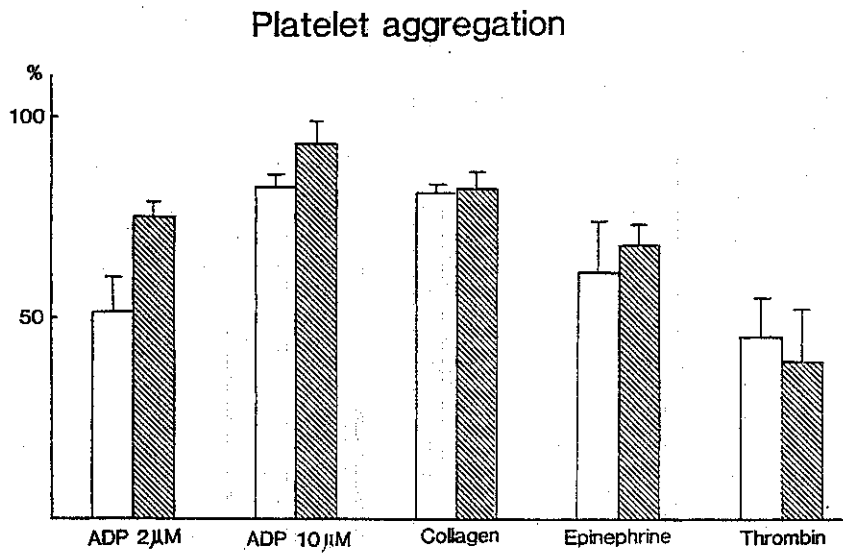


Fig. 6 血小板凝集能  
Low-fat cheese負荷前後で差は見られなかった。

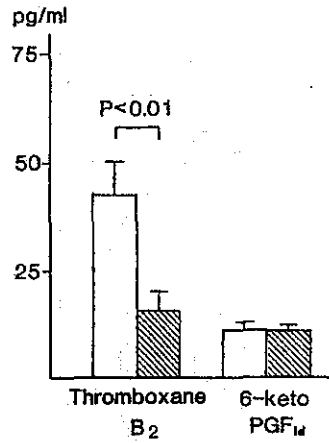


Fig. 7 Thromboxane B<sub>2</sub>, 6-keto PGF<sub>1α</sub>

Low-fat cheese負荷後のTxB<sub>2</sub>は、前値に比して有意に低かったが、6-keto PGF<sub>1α</sub> に関しては、差は見られなかった。

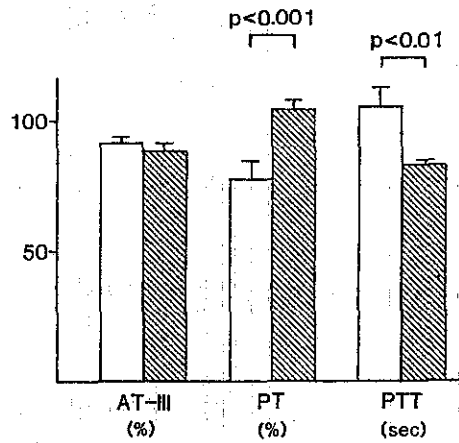


Fig. 8 Antithrombin-III (AT-III)、prothrombin ratio、partial prothrombin time

AT-IIIは、Low-fat cheese負荷前後で差は見られなかったが、Low-fat cheese負荷後のprothrombin ratioは、有意に前値より高く、逆にPTTは有意に減少した。

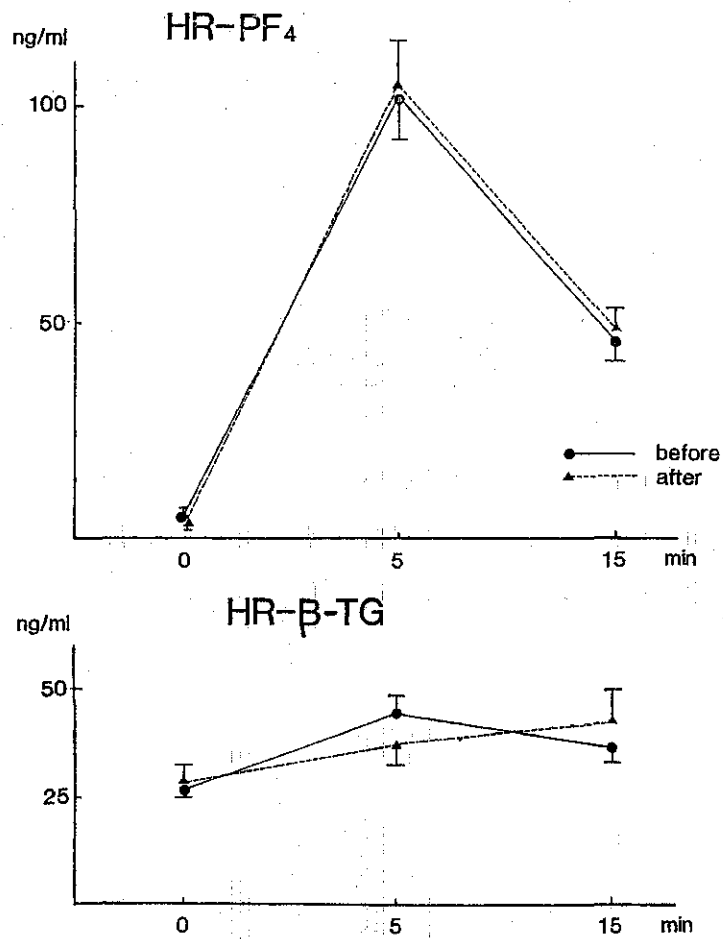


Fig. 9 Heparin-released platelet Factor 4 (HR-PF 4) and  $\beta$ -TG (HR- $\beta$ -TG)

Heparin 1000単位、静注 5分、15分後のHR-PF<sub>4</sub>およびHR- $\beta$ -TGに関しては、Low-fat cheese負荷前後で、差は見られなかった。