

牛乳による血清脂質、アポ B48、グレリン、ペプチド YY の 経時的変化に関する研究

研究従事者：及川 眞一 谷村 恭子 浅井 明
岡島 史宜 川原 百代 中島 泰

(日本医科大学 内科学講座 (血液・消化器・内分泌代謝部門))

研究期間：平成 19 年 4 月 1 日～平成 20 年 1 月 31 日

キーワード：牛乳、低脂肪乳、豆乳、apoB48、グレリン、PYY

【背景】

肥満、メタボリックシンドローム、糖尿病の発症、進展に生活習慣が大きく関連している。摂取カロリーの制限や生活への介入は肥満予防や治療のための重要な手段であるが、現在の肥満治療において減量や薬物療法による長期体重減少維持はリバウンドやコンプライアンスの問題があり有効とはいえない状況である。近年では日常的に摂取する食物による体重減少への効果について研究が進められている。

【目的】

牛乳、低脂肪乳、Ca 調整乳、豆乳投与による糖脂質代謝因子への影響と、摂食調節因子への影響を検討する。

【対象と方法】

ボランティアで募集した健常成人 32 名 (平均年齢 24 歳、男性 18 名、女性 14 名) を飲料の種類により whole fat 牛乳群 (W)、低脂肪牛乳群 (L)、Ca 調整乳群 (C)、豆乳群 (S) の群に分けた。それぞれ 200ml を飲料させ、糖脂質代謝因子、摂食調節因子の変動を経時的に検討した。

【結果】

TC、TG、HDL-C、血糖、活性型グレリン、PYY の経時的な変化では飲料間で差異を認めなかった。200ml の摂取ではいずれの飲料でも血清脂質の増加は来たさなかった。血糖値も各飲料間で変化に差はなく、30 分値に軽度上昇するのみで飲料後の高血糖を来たさなかった。グレリンは豆乳以外の群で摂取後低下傾向であり、PYY は牛乳以外で低下傾向であった。アポリポ蛋白 B48 (アポ B48) は牛乳のみ負荷後高値を示し、その変化は低脂肪乳よりも有意に高値であった。

〔結 論〕

今回の我々の検討では牛乳は食後高脂血症、高血糖を来たさず、グレリン濃度を低下させており、摂食の減少に効果的である可能性が示唆された。一方、アポ B48 は牛乳のみ摂取後高値であり、乳製品の脂質含有量によって腸管由来のリポ蛋白の合成分泌が促進される可能性が考えられた。

〔背 景〕

肥満、メタボリックシンドローム、糖尿病はその発症、進展に生活習慣の関連がきわめて高いと考えられている。摂取カロリーの制限や生活への介入は肥満予防や治療のための重要な手段であるが、体重減少を長期に維持することは困難であり、現在の肥満治療において薬物療法も長期体重減少維持に対し有効とはいえない状況である。一方、近年では日常的に摂取する食事の代替によって体重減少をきたすことが可能な食品について研究が進められている。このような体重減少に効果的な食物として注目されているのが、牛乳や豆乳などの飲料である。

最近、閉経前後の女性に対し、whole milk (3% fat), medium-fat milk (1.5%), low fat milk (<0.5%) の摂取状況を9年間経過観察し体重変化を調べた研究が報告された。ここでは BMI 25 以下の集団において、low-fat milk の摂取が上昇した群では体重の変化を認めなかったのに対し、whole milk の摂取が上昇した群で体重の減少が認められている。牛乳には conjugated linoleic acid (CLA) が多く含まれ、CLA は抗動脈硬化効果作用、動物実験における体組成や血中脂質への影響が報告されている。また、牛乳に多く含まれるカルシウムはエネルギー代謝調節作用、抗肥満作用を有し、脂肪細胞の Ca の取り込み増大は脂肪分解上昇と関連することが報告されているが、牛乳、乳製品の抗肥満効果については未だ確立されてはいない。牛乳は脂質を含有する飲料であり、比較的高いエネルギーを含有しているが、このように抗肥満効果が報告されていることから牛乳には脂肪量だけでは計り知れない生体調節機能を有することが推測される。一方、豆乳もまた摂取により体重減少効果を認めるとの報告があり、注目されている。これまで豆乳は肥満患者の治療に使われており、大豆蛋白に内臓脂肪減少効果、インスリン抵抗性改善効果があることなども報告されているが、豆乳の体重減少効果や肥満改善効果は未だ確立されていない。

今回我々は、牛乳、豆乳の糖脂質代謝、また肥満への影響を調べるため、これらの飲料を負荷し、その糖脂質関連因子の変動、また肥満関連因子の変動を検討した。本研究では食欲調節因子としての消化管ホルモン（グレリン、ペプチドYY）と脂質吸収に関連するアポリポ蛋白 B 48（アポ B48）を取り上げた。

牛乳は含有脂質量、カルシウム摂取量の違いを検討するため、whole fat 牛乳、low fat 牛乳、Ca 調整乳の3種の牛乳について検討した。

〔対 象〕

ボランティアで募集した糖尿病、高脂血症を有さない健常成人 35 名（男性 19 名、女性 16 名）

(Table 1) を対象とした。検査中、採血困難となった3名（男性1名、女性2名）を除外し、最終的には32名に対し解析を行った。

〔方 法〕

対象に対し、前日のアルコール摂取を禁じ、12時間絶食で来院させた。登録した対象を無作為に whole fat 牛乳群 (W)、低脂肪牛乳群 (L)、Ca 調整乳群 (C)、豆乳群 (S) に分類した。カテーテルを前腕に留置し、前採血を行った後、200ml の負荷飲料を摂取した。各飲料は市販のものを使用した。

200ml 中の成分は以下であった。

whole fat 牛乳：エネルギー 133kcal、蛋白質 6.5g、脂質 7.6g、炭水化物 9.6g、Ca 227mg

low fat 牛乳：エネルギー 96kcal、蛋白質 6.8g、脂質 3.0g、炭水化物 10.2g、Ca 214mg

Ca 調整乳：エネルギー 92kcal、蛋白質 6.6g、脂質 1.8g、炭水化物 12.2g、Ca 468mg

豆乳：エネルギー 108kcal、蛋白質 7.4g、脂質 6.8g、炭水化物 6.0g、Ca 110mg

飲料摂取後 30、60、120、180、240 分で採血を行い、糖・脂質関連因子、摂食調節因子として TC、TG、HDL-C、plasma glucose (PG))、LPL (リポ蛋白リパーゼ)、apolipoproteinB48 (apoB48)、free fatty acid (FFA)、GH (growth hormone)、活性型グレリン、PYY を測定し、試験飲料負荷後の変動を調べた検討した。

採血後、検体は直ちに氷冷し、遠心分離 (15000 回転 15 分) 後、血漿、血清として -80°C で保存した。採血管として、血糖測定用に NaF - EDTA 入り採血管を使用した。

本研究は日本医科大学倫理委員会の承認を得、全ての患者にインフォームドコンセントを行い、文書にて承諾を得た。

〔患者背景と採血項目の測定〕

検査当日、身長、体重、ウエスト周囲径、血圧の測定をおこなった。既往歴、家族歴、嗜好 (喫煙、飲酒) については書面によるアンケートにて情報を収集した。血圧は座位で、自動血圧計にて測定した。

TC, HDL-C, TG は酵素法で測定した。(LABOSPECT 008; Hitachi, Tokyo, Japan). LDL-C は Friedewald の式で計算した。PG は酵素法で測定した。(日立 7170, 東京, 日本) FFA は酵素法で測定した。(NEFA-SS 栄研, 栄研化学, 東京, 日本) IGF-1, GH は RIA 固相法で測定した。(IGF-1: IGF-1 IRMA 第一, GH: GH キット第一, 第一アイソトープ研究所, 東京, 日本) LPL mass は ELISA で測定した。血清 apoB48 濃度は anti-human apoB48 monoclonal antibody (B-48-151) を用いて ELISA 法で測定した。(Fujirebio, Tokyo, Japan) グレリンは ELISA 法 (三菱化学ヤトロン, 東京, 日本)、PYY は ELISA 法で測定した。(矢内原研究所, 静岡, 日本)

〔統計解析〕

値は means±SD で示した。各群の比較は Tukey-Kramer の HSD 検定で行い、飲料負荷後の各種因子の増減は Paired t-test を用いて解析をした。解析には JMP 6 software (SAS Institute, Cary, NC) を用い、 $p < 0.05$ を有意とした。

〔結果〕

1. 患者背景と生化学検査結果

W群 8名 (男性 5、女性 3)、L群 9名 (男性 5、女性 4)、C群 8名 (男性 4、女性 4)、S群 8名 (男性 4、女性 3) の患者背景と base line のデータを Table 1 に示した。全体の平均年齢は 24.2 ± 2.0 歳であった。各群間では、年齢において S 群が C 群よりも有意に高く、apoA-I において S 群が有意に L 群、C 群より高かった。その他の項目では各群間で有意な差を認めなかった。PYY については、1 例のみ負荷前の値で 75.6 ng/ml と他と比べて明らかに高値であったため、解析からはずれ値として除外して解析を行った。(除外前後のいずれの検討でも各群間の有意差を認めなかった。)

2-1. 糖脂質の変動

各種試験飲料負荷による糖脂質変動を Fig. 1. に示した。

TC は各試験飲料で経過中、負荷後、前値に比べて低下を認めた。W、L、S 群で 30 分から前値に比べて有意に低下し、これらの低下は持続していた。C 群では 90 分から前値に比べて有意な低下を示した。各時点において試験飲料間の差を認めなかった。

HDL-C においても、TC と類似の低下傾向を示していた。W 群は 60 分、L 群と S 群は 30 分から前値に比べて有意に低下し、C 群は 120 分から有意に低下をしていた。各時点において試験飲料間の差を認めなかった。

TG は各試験飲料において、前値から低下後、180 分で前値に戻る変動を示した。W 群では 30 分から前値に比べて有意に低下し、90 分で底値となり、180 分には前値まで回復していた。L、C 群では 60 分から有意に低下し、180 分で前値まで回復していた。S 群は 90 分で有意に低下し、180 分で前値まで回復した。いずれの群でも、180 分、240 分で、前値以上の中性脂肪の増加は認めなかった。各時点において試験飲料間の差を認めなかった。

PG は W 群、S 群では試験飲料負荷後も変動を認めず、L 群で 30 分、C 群で 30 分、240 分で統計学的には有意な上昇を認めたが、全体として大きな変動を示さなかった。

2-2. アポ蛋白の変動 (apoA-I、apoA-II、apoB、apoC-II、apoC-III、apoE) (Fig. 2)

負荷前値において apoA-II は、S 群が C 群に比べ有意に高値であった。その他のアポ蛋白は負荷前に群間で有意な差を認めなかった。試験飲料負荷後の各時点のアポ蛋白は、apoA-II において、S 群が前値から 90 分を除く 240 分まで C 群に対し有意に高い値で推移していた。apoA-I、apoB、apoC-II、apoC-III、apoE においては、各時点において試験飲料間に有意な差を認めな

かった。

試験飲料負荷による前値からの変化については、apoA-I、apoB は飲料負荷後、全ての群で軽度の低下を認めた。apoA-II はW、C、S群で飲料負荷後、軽度の低下を認めた。apoC-II は飲料負荷後C群のみ前値に対し軽度有意な上昇を認めた。apoC-III はW群とS群で軽度有意な低下を認めた。apoE はL群、C群で軽度な低下を認めた。

2-3. apoB48、LPL、FFA の変動 (Fig. 3)

試験飲料負荷前において、apoB48、LPL、FFA は各群間で有意な差を認めなかった。apoB48 において、W群では、30 分後、前値より有意な低下を示し、その後徐々に上昇し 180 分、240 分では前値よりも有意に上昇を示した。これに対し、L群では apoB48 は 60 分、90 分、120 分で前値より有意に低下しており、180 分、240 分で前値と同等の値まで回復した。C群では 30 分、60 分で apoB48 は低下傾向を示し、L群と類似した変動であったが、有意な変化ではなかった。S群においては 30 分で apoB48 は低下傾向であったが、その後、60 分には前値まで回復し、その後は 180 分、240 分においても、前値と比較して同等であり、増加は認めなかった。各時点における試験飲料による違いは、60 分、90 分でW群がL群とC群に対し有意に高値であり、240 分において、W群がL群に比較し有意に高値であった。

FFA は各群で 30 分後に前値に比べて低下する傾向を認めたが、低下が有意であったのは、W群とC群のみであった。その後各群徐々に前値程度まで回復した。試験飲料負荷後の各種飲料間の値に有意な差を認めなかった。

2-4. GH、活性型グレリン、PYY の変動 (Fig. 4)

GH は飲料負荷後、全ての飲料で前値に比し、低下傾向を認めたが、その変化は有意ではなかった。各時点の飲料間の違いは、120 分値でW群がL群より有意に低値であった以外は、飲料間に差を認めなかった。

活性型グレリンは負荷前、負荷後において各時点で飲料間に有意な差を認めなかった。各飲料においては、W群で 120 分、L群で 30、60、90、120 分、C群で 60、120 分で前値に比して有意に低下していた。その後、180 分、240 分においては全ての飲料が前値と同等の値であった。グレリンの AUC は各飲料間で差を認めなかった。

PYY は負荷前、負荷後において各時点で飲料間に有意な差を認めなかった。各飲料においては、W群は前値と比較し負荷後有意な変化を認めなかったが、L群、C群、S群において前値に比べて有意な低下を認め、これらの群では 240 分の時点でも前値よりも PYY は有意に低値であった。PYY の AUC は各飲料間で差を認めなかった。

【考 察】

今回、我々の研究結果では TC は全ての飲料で負荷後前値に比べて有意に低下していた。過去の報告によると牛乳摂取を毎日している群では毎日摂取していない群と比較し、有意に TC、HDL-

C、LDL-Cが高いことが報告されている。一方、中年健常人に28日の大豆蛋白とカゼインをそれぞれ摂取させたところ両者ともコレステロールに大きな変動はなく、リポ蛋白も両者に有意な差がないことや、若年（18歳から28歳）健常人に大豆蛋白とカゼインをそれぞれ28日摂取させたところ、両群でコレステロールは変化しなかったが、大豆蛋白摂取群でLDL-Cは低下していることなどが報告されている。今回の我々の検討では単回負荷による経時的変化を検討したものであり、過去の報告とは異なった方法である。今回の結果では、200ml程度の牛乳の短期的投与によってはTCは上昇せずむしろ低下傾向を示した。この低下傾向は牛乳以外の飲料においても同様の結果が得られており、消化管への刺激がなんらかの影響を及ぼしている可能性もある。今後コントロールとして水負荷との比較を行う必要があると考えられた。

TGについては、全ての飲料で前値と比較し負荷後有意に低下し、180分、240分において前値と同程度の値を維持し増加を認めなかった。試験飲料は全て脂質を含有している飲料であるため、TGが上昇することを予想していたが、今回全ての群でTGが有意に低下し、その後も上昇示さない結果は予想に反していた。今回の結果より200ml程度の牛乳摂取においては、食後高脂血症をきたさないことが示唆された。このようなTGの低下が認められた原因として、今回の飲料の脂肪量ではTGの合成分泌よりもクリアランスが上回っていた可能性が考えられる。試験飲料負荷により、インスリン濃度が上昇し、それによりTGクリアランスが促進した可能性が考えられた。今回、インスリン測定を予定したが、多くの検体で溶血しており、信頼できるインスリン値が出来なかった。今後、インスリン濃度との関係を含めた研究が必要と考えられる。

血糖は、L群、C群で30分値に前値と比べてわずかながら有意に上昇していた。その他の群では上昇を認めず前値と比較し大きな変動を認めなかった。このことから、200ml量ではwhole fat牛乳、low fat牛乳、Ca調整乳、豆乳とも血糖は大きく変動しないことが示された。この血糖と、TGの変動を合わせて考えると、30分値で上昇した血糖に対して上昇したインスリンがTGクリアランスに関与し、TG低下を生じている可能性が考えられ、この飲料負荷テストが血糖と脂質におけるインスリン作用の違いを検討する手段となる可能性も示唆された。

脂肪組織に蓄積される脂肪は中性脂肪（TG）であるが、TGは食事由来と肝臓由来に大別される。食事由来のTGを含有するカイロミクロンはアポリポ蛋白B48（以下B48）、肝臓由来のTGを含有するVLDL（very low density lipoprotein）はアポリポ蛋白100を持つ。apoB48は腸管由来の中性脂肪含有リポ蛋白であるカイロミクロンに特徴的な蛋白である。カイロミクロンは粒子1個につきapoB48を1個、VLDLは粒子1個につきapoB100を1個含有しており、これらのアポ蛋白を測定することにより、消化管由来と肝臓由来の粒子数を推測することができる。これまでapoB48は半定量的方法により測定されていたが、近年、apoB48濃度測定に対しELISA法が確立され、定量が可能となった。高中性脂肪血症、高レムナント血症が動脈硬化進展と関係があることが報告されており、apoB48と動脈硬化との関係も報告されている。今回、我々の検討では、apoB48濃度はW群で180分、240分では前値よりも有意に上昇するのに対し、L群では60分、90分、120

分で有意に apoB48 が低下し、180 分、240 分で前値まで回復するものの、上昇は認めなかった。群間の比較においても W 群が L 群、C 群よりも有意に高値であり、W 群と S 群、L 群と C 群がそれぞれ類似した apoB48 の変動を示すことから、apoB48 は食品に含まれる脂質量を反映する可能性、また食品の違いが直接腸管へ影響を与え、アポ B48 の分泌に影響を与えている可能性が示唆された。apoB48 濃度は TG 濃度と相関が認められることが報告されている。これに対し、我々の牛乳負荷試験の結果では、TG は各群間で差を認めなかったのに対し、apoB48 は W 群で有意に上昇を示していることから apoB48 は TG 上昇を認めない場合でも上昇している可能性があり、apoB48 の濃度変化は TG 濃度の変化と平衡しない可能性が示唆された。

LPL はカイロミクロン、VLDL の加水分解に関与し、TG クリアランスに関与する。apoB48 と LPL の関係については 2 型糖尿病患者において apoB48 濃度と LPL 濃度は逆相関することが報告されている。これに対し、今回の我々の結果では LPL は負荷後 W 群と S 群で 240 分で低下していたが、その他の飲料、時点において変動を認めず、TG や apoB48 の変動との関連を認めなかった。これは、我々の検討では対象人数が少ないため、有意な差を認めなかった可能性がある。今後更なる検討が必要と考えられる。

FFA は全ての飲料で、30 分で低下し、その後徐々に前値程度まで回復する変動が認められた。TG が 60 分、90 分、120 分で低下していくのに対応して FFA が徐々に上昇していることから、TG が加水分解された結果 FFA が上昇している可能性、また、血糖の変化がほとんどなく、数時間経過していることから、lipolysis の結果、脂肪組織由来のものが増加している可能性があると考えられる。FFA の各時点の値については飲料間の差はなく、脂肪含有量の多い牛乳や豆乳においても 200ml の摂取では低脂肪乳、Ca 調整乳同様、FFA は大きく上昇しないと考えられた。

apoB48 以外のアポ蛋白は、apoA-II において S 群が C 群と比較し負荷前から負荷後 240 分にかけて高値である以外、いずれの時点においても飲料間の差を認めなかった。apoB は負荷後全ての群で前値に比して徐々に低下する傾向を認め、apoB48 の変動や TG の変動とは異なるパターンであった。このことから、apoB48 は apoB と異なる変動パターンを示すことがあり、より食物由来のリポ蛋白の変動を示唆するものと考えられた。また、apoE においても群間の差が無いこと、飲料負荷による変動がなく apoB48 と異なる変動をしめすことより、apoB48 がその他のアポ蛋白と比較しても食事由来のリポ蛋白の変動を知る有用な手段となると考えられた。また、含有脂質量に違いがあるにも関わらず、W 群、L 群、C 群間に差がなかったことから、200ml の乳飲料摂取によってアポ蛋白に影響を与えないことが示唆された。

これまでの脱脂乳や豆乳の体重減少への影響を検討した報告では、豆乳と脱脂乳、また大豆飲料とカゼイン飲料の比較においてどちらの検討も両者とも体重減少をきたしており、体重減少の差はなかったとの報告がある。乳製品や豆乳の体重減少に対する調査はいくつかの研究で行われており、これらの体重減少効果についての報告がなされているが、これらの飲料による摂食調節因子の変動については現在確立していない。食欲調節機構に関わる摂食調節因子には様々なもの

が同定されている。その調節因子は中枢性と末梢性に分類されるが、末梢性のなかでも、摂食亢進に働くグレリン、摂食抑制に働くペプチド YY (PYY) などがある。グレリンは中枢投与、末梢投与ともに摂食亢進と体重増加を示すこと、GH の分泌促進作用を有することが報告されている。グレリンは胃より分泌され、食物摂取によって分泌が抑制されるが、食物特異的にグレリンは変化し、満腹感も異なることが報告されている。これに対し、PYY は下部腸管と直腸粘膜から分泌され、腹腔内投与、静注により摂食抑制効果があると報告されている。

今回、グレリンは試験飲料間では負荷前後で差を認めなかった。これまでの食品摂取と食欲、摂食調整因子との関係を調べた報告では、乳清、カゼイン、ブドウ糖負荷において、乳清、カゼインはブドウ糖と比較し血糖と食欲の上昇をきたさず、またグレリン濃度もグルコース負荷後は減少後上昇するのに対し、乳清、カゼイン投与ではグレリン濃度は減少後、180 分でも負荷と同等の値であることが示されている。また、食前の乳清、大豆蛋白、グルテン摂取はグルコース食前摂取と比べ3 間後の摂食量を減少させること、血糖を上げずにグレリンの濃度を下げることが報告されている。今回 L 群、Ca 群、W 群ではそれぞれ前値に対し、有意に低下していたのに対し、S 群では有意な低下を認めなかったことから、乳製品は軽度ではあるが豆乳と比較し、血中グレリン濃度を低下させる可能性があると考えられた。これまでの牛乳負荷によるグレリンの変動を調べた報告では、牛乳負荷により男女とも有意にグレリンが低下し、牛乳負荷によるグレリンの低下が、visual analogu scale (VAS) を用いた食欲調査と有意に相関があることも報告しており牛乳による食抑制効果を示唆するものと考えられる。我々の結果においても W、L、C 群でグレリンは低下しており、乳飲料がグレリンを低下させる結果は同様であったが、我々の検討では120 分でグレリンは前値より低値であり、180 分で前値と同等まで回復していた。このグレリン濃度回復の時間は過去の報告では牛乳は 800ml 負荷しており、今回の我々の 200ml 4 倍量であることから、飲料量の違いによる可能性がある。または、容量が増えることによる血糖、インスリン、脂質などの違いが間接的に影響を及ぼす可能性なども考えられる。

今回の検討では PYY 濃度は飲料による差を認めなかったが、負荷前に比べ L 群、C 群、S 群で緩やかに低下する、W 群では有意な低下を示さなかった。PYY と飲料摂取については、大豆イソフラボンの 8 週間の摂取によって、PYY 濃度は上昇したが、摂取エネルギーは変化しておらず、PYY 増加が体重調節の主要因子ではない可能性が報告されている。今回の我々の検討では短期投与であること、豆乳投与であり、イソフラボンと違う成分が含有していること、液体と固体の違いなど様々な因子に違いがある。PYY の摂食量低下作用は、生理的量以上の投与で報告されているが、今後 PYY が生理的增加範囲で摂食抑制効果をきたすのかも含めて更なる検討が必要と考えられる。今回の検討では、GH は全ての飲料で負荷後前値よりも低下傾向を示したが、有意な変化ではなかった。この GH の低下傾向は食事摂取による GH 分泌への影響によるものと考えられた。

今回、我々の検討では急性期の反応のみ観察しており、空腹感や体重減少への効果は検討していない。今後は短期投与による空腹感への影響や、体重減少効果の検討も必要であると考えられる。

我々の知る限り、これまで牛乳、低脂肪乳、Ca 調整乳、豆乳摂取による脂質、摂食調節因子の変動について比較をした報告はない。今回の検討では GH は全ての飲料で負荷後前値よりも低下傾向を示したが、有意な変化ではなかった。この GH の低下傾向は食事摂取による GH 分泌への影響によるものと考えられた。

今回、我々の検討により、200ml の牛乳はより脂肪含有量の少ない低脂肪乳、Ca 調整乳と比較しても TC、TG などの脂質、apoB を上昇させないことが明らかになった。また、血糖、脂質の上昇無く、活性型グレリンは低下を示し、その効果が 120 分まで継続していることから、摂食、食欲抑制効果が期待でき、肥満治療、肥満予防に対し有用である可能性が示唆された。これに対し、脂質の変動を認めなかったものの、牛乳のみアポ B48 の上昇を認めており、食品の種類の違いがアポ B48 濃度に影響する可能性が示唆された。

【抄 録】

- Rosell M, Håkansson NN, Wolk A. Association between dairy food consumption and weight change over 9 y in 19,352 perimenopausal women. *Am J Clin Nutr.* 2006 ; 84 : 1481-8
- Anderson JW, Luan J, Hoie LH. Structured weight-loss programs : A meta-analysis of weight loss at 24 weeks and assessment of effects of intensity of intervention. *Adv Ther* 2004 ; 21 : 61-75
- Anderson JW. Soy protein and its role in obesity management. *SCAN' s Pulse* 2004 ; 23 : 8-9.
- Nagata T, Yoshida H, Hayashi T, Takahashi H, Kawai M, Matsuda Y. Serum lipid profile in relation to milk consumption in a Japanese population. *J Am Coll Nutr.* 1996 ; 15 : 625-9.
- Chi D, Nakano M, Yamamoto K. Milk and milk products consumption in relationship to serum lipid levels : a community-based study of middle-aged and older population in Japan. *Cent Eur J Public Health.* 2004 ; 12 : 84-7.
- van Raaij JM, Katan MB, West CE, Hautvast JG. Influence of diets containing casein, soy isolate, and soy concentrate on serum cholesterol and lipoproteins in middle-aged volunteers. *Am J Clin Nutr.* 1982 ; 35 : 925-34.
- Van Raaij JM, Katan MB, Hautvast JG. Effects of casein versus soy protein diets on serum cholesterol and lipoproteins in young healthy volunteers. *Am J Clin Nutr.* 1981 ; 34 : 1261-71.
- Sakai N, Uchida Y, Ohashi K, Hibuse T, Saika Y, Tomari Y, Kihara S, Hiraoka H, Nakamura T, Ito S, Yamashita S, Matsuzawa Y. Measurement of fasting serum apoB-48 levels in normolipidemic and hyperlipidemic subjects by ELISA. *J. Lipid Res* 2003 ; 44 : 1256-62.
- Uchida Y, Kurano Y, Ito S. Establishment of monoclonal antibody against human Apo B-48 and measurement of ApoB-48 in serum by ELISA method. *J Clin Lab Anal* 1998 ; 12 : 289-92.
- Jackson KG, Williams CM. Apolipoprotein B-48 : comparison of fasting concentration measured in normolipidaemic individuals using SDS-PAGE, immunoblotting and ELISA. *Atherosclerosis* 2004 ; 176 :

207-17.

- Mero N, Malmström R, Steiner G, Taskinen MR, Syväne M. Postprandial metabolism of apolipoprotein B-48- and B-100-containing particles in type 2 diabetes mellitus : relations to angiographically verified severity of coronary artery disease. *Atherosclerosis* 2000 ; 150 : 167-77.
- Meyer E, Westerveld HT, de Ruyter-Meijstek FC, van Greevenbroek MM, Rienks R, van Rijn HJ, Erkelens DW, de Bruin TW. Abnormal postprandial apolipoprotein B-48 and triglyceride responses in normolipidemic women with greater than 70 % stenotic coronary artery disease: a case-control study. *Atherosclerosis* 1996 ; 124 : 221-35.
- Karpe F, de Faire U, Mercuri M, Bond MG, Hellénus ML, Hamsten A. Magnitude of alimentary lipemia is related to intima-media thickness of the common carotid artery in middle-aged men. *Atherosclerosis* 1998 ; 141 : 307-14.
- Naohiko Sakai, Taizo Sugimoto, Ken-ichi Tsujii, Hisatoyo Hiraoka, Tadashi Nakamura, Yoshiro Masuda, Atsushi Ikeda, Takehiko Okuno, Yoshiaki Uchida, Shizuya Yamashita. Fasting serum apolipoprotein (apo) B-48 levels measured by a novel ELISA are a simple and useful marker for postprandial hyperlipidemia and predicts coronary heart disease (CHD). *Circulation* 2004 ; 110 (Suppl. III) : III-183.
- J. Kobayashi, K. Nakajima, A. Nohara, M. Kawashiri, K. Yagi, A. Inazu, M. Yamagishi, H. Mabuchi. The relationship of serum lipoprotein lipase mass with fasting serum apolipoprotein B-48 and remnant-like particle triglycerides in type 2 diabetic patients. *Horm Metab Res.* 2007 ; 39 : 612-6.
- Havel RJ, Kane JP, Kashyap ML. Interchange of apolipoproteins between chylomicrons and high-density lipoproteins during alimentary lipemia.
- Lukaszuk JM, Luebbers P, Gordon BA. Preliminary study: soy milk as effective as skim milk in promoting weight loss. *J Am Diet Assoc.* 2007 ; 107 : 1811-4.
- Anderson JW, Fuller J, Patterson K, Blair R, Tabor A. Soy compared to casein meal replacement shakes with energy-restricted diets for obese women: randomized controlled trial. *Metabolism.* 2007;56:280-8.
- Cummings DE, Frayo RS, Marmonier C, Aubert R, Chapelot D. Plasma ghrelin levels and hunger scores in humans initiating meals voluntarily without time-and food-related cues. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2004 ; 287 : E297-E304.
- Bowen J, Noakes M, Clifton PM. Energy intake, ghrelin and CCK after different carbohydrate and protein preloads in overweight men. 2006 ; *J Clin Endocrinol Metab* 91 : 1477-83.
- Bowen J, Noakes M, Clifton PM. Appetite regulatory hormone responses to various dietary proteins differ by body mass index status despite similar reductions in ad libitum energy intake. 2006 ; *J Clin Endocrinol Metab* 91 : 2913-19.
- Stijn Soenen, Margriet S Westerterp-Plantenga. No differences in satiety or energy intake after high-fructose corn syrup, sucrose, or milk preloads. *Am J Clin Nutr* 2007 ; 86 : 1586-94.

Weickert MO, Reimann M, Otto B, Hall WL, Vafeiadou K, Hallund J, Ferrari M, Talbot D, Branca F, Büchel S, Williams CM, Zunft HJ, Koebnick C. Soy isoflavones increase preprandial peptide YY (PYY), but have no effect on ghrelin and body weight in healthy postmenopausal women. *J Negat results Biomed.* 2006 ; 5 : 11

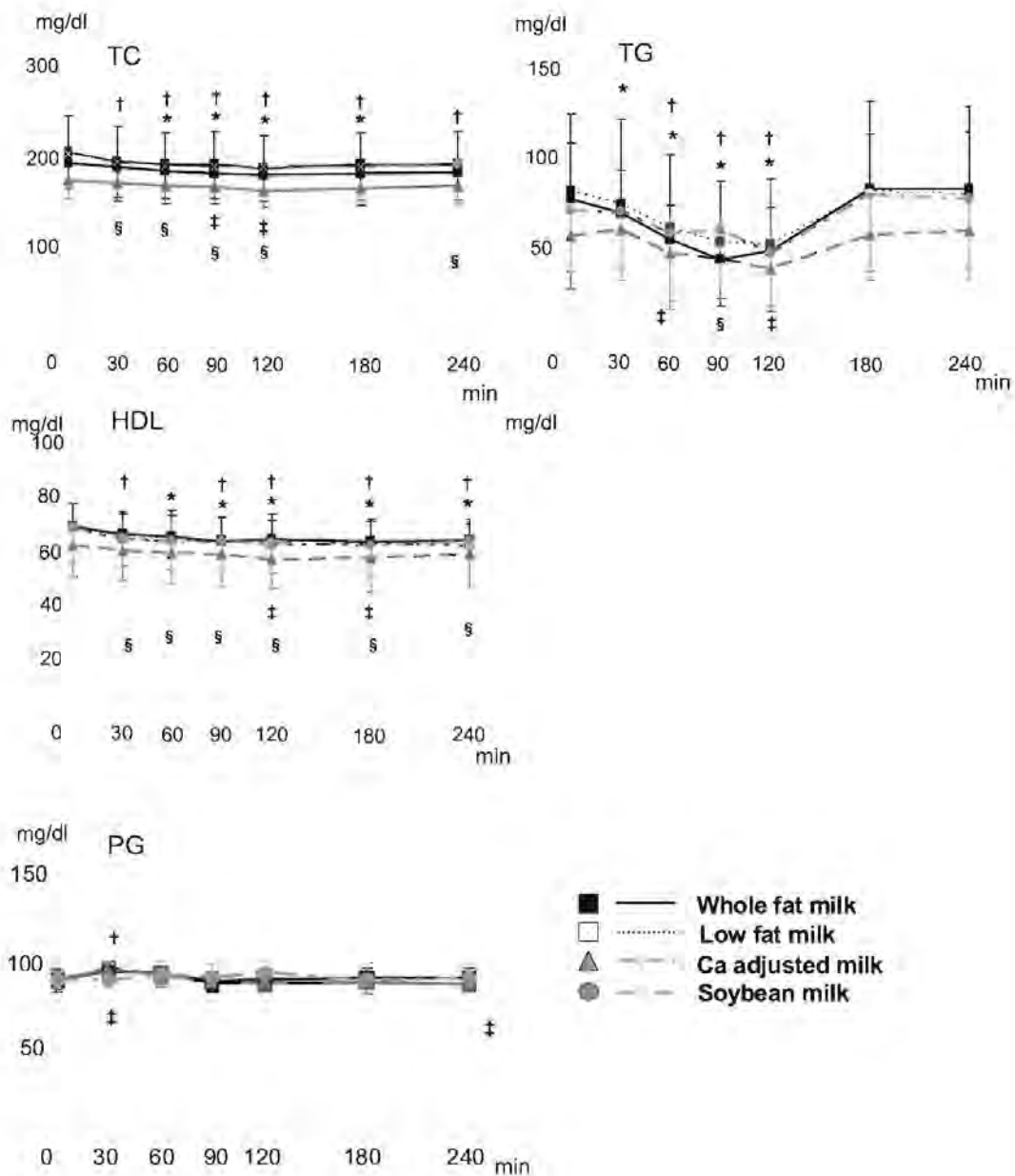


Fig.1. 試験飲料負荷による糖脂質変動

p < 0.05 v.s. 0 min. whole fat milk : * low fat milk : † Ca adjusted milk : ‡
soybean milk : §

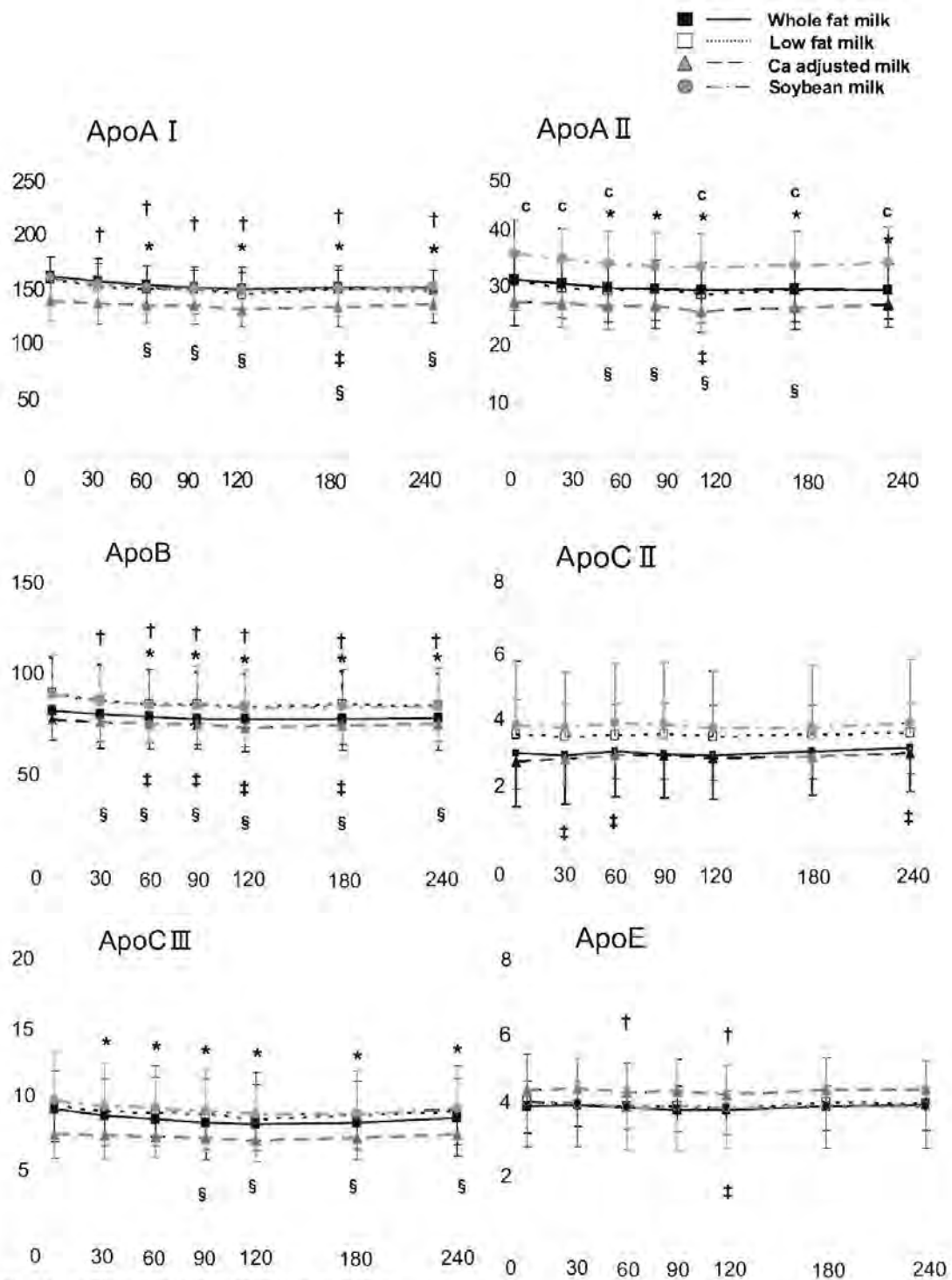


Fig. 2. 試験飲料による各種アポ蛋白の変化

p < 0.05 v.s. 0 min. whole fat milk : * low fat milk : † Ca adjusted milk : ‡ soybean milk : §
 p < 0.05 Ca adjusted milk v.s. soybean milk : c

Table 1. 試験飲料負荷前の検査所見

	Total (n=32)	Whole (n=8)	Low (n=9)	Ca (n=8)	Soy (n=7)
Male/female	18 / 14	5/ 3	5/4	4/4	4/3
Age (y)	24.2 ± 2.0	24.9 ± 2.4	23.6 ± 1.2	23.0 ± 1.5	25.6 ± 2.0
BMI (kg/m ²)	21.4 ± 2.9	20.6 ± 2.0	21.4 ± 2.5	22.1 ± 4.0	21.6 ± 3.1
waist circumference (cm)	72.9 ± 6.8	72.3 ± 4.2	73.6 ± 7.8	73.6 ± 4.7	72.0 ± 10.5
Blood pressure (mmHg)					
systolic	120 ± 19	125 ± 25	114 ± 17	116 ± 17	127 ± 14
diastolic	75 ± 11	76 ± 15	71 ± 8	77 ± 9	78 ± 13
TC (mg/dl)	193 ± 31	193 ± 27	204 ± 31	174 ± 19	202 ± 41
HDL-C (mg/dl)	67 ± 10	69 ± 8	68 ± 9	62 ± 12	68 ± 13
LDL-C (mg/dl)	112 ± 25	108 ± 27	120 ± 27	101 ± 13	120 ± 30
TG (mg/dl)	71 ± 34	77 ± 30	80 ± 42	56 ± 29	70 ± 34
glucose (mg/dl)	89 ± 6	89 ± 5	88 ± 7	89 ± 6	89 ± 6
LPL (ng/ml)	41 ± 17	46.5 ± 25.7	42.4 ± 12.0	35.4 ± 18.9	38.9 ± 8.2
apoB48	4.6 ± 2.1	4.7 ± 1.4	4.8 ± 2.3	3.8 ± 2.5	4.9 ± 2.2
apoA- I (mg/dl)	159 ± 22	165 ± 18	163 ± 21	144 ± 18	164 ± 25
apoA- II (mg/dl)	31 ± 6	31 ± 5	31 ± 5	27 ± 4	36 ± 6
apo-B (mg/dl)	80 ± 18	77 ± 17	86 ± 20	72 ± 11	85 ± 22
apoC- II (mg/dl)	3.2 ± 1.4	3.0 ± 1.6	3.5 ± 1.0	2.7 ± 0.8	3.8 ± 1.9
apoC- III (mg/dl)	8.9 ± 2.6	9.2 ± 2.4	9.4 ± 2.5	7.3 ± 1.7	9.8 ± 3.5
apoE (mg/dl)	4.0 ± 0.9	3.8 ± 0.8	4.0 ± 0.6	4.3 ± 1.0	4.0 ± 1.3
GH (ng/ml)	3.6 ± 4.0	3.1 ± 3.1	4.5 ± 4.2	3.2 ± 3.7	3.5 ± 5.3
IGF-1 (ng/ml)	255 ± 80	274 ± 61	283 ± 100	232 ± 65	224 ± 85
FFA (mEG/l)	0.45 ± 0.29	0.36 ± 0.21	0.43 ± 0.22	0.54 ± 0.24	0.47 ± 0.50
Ghrelin (fmol/ml)	19.2 ± 8.9	17.6 ± 4.4	21.8 ± 14.0	19.4 ± 6.8	17.6 ± 7.3
PYY (ng/ml)	9.3 ± 2.0	9.5 ± 1.9	9.6 ± 1.1	9.3 ± 3.1	8.8 ± 1.6