

牛乳成分の代謝効果と個体差

国立健康栄養研究所臨床栄養部部长 板倉弘重
川崎医療福祉大学健康体育学科教授 辻悦子
池本真二

〔はじめに〕

日本人の血清脂質レベルは増加傾向にあり高脂血症の発症率が高率となっている。高脂血症は動脈硬化の主要な因子の1つであり、動脈硬化の発症予防のためには高脂血症を予防し治療することが大切であるとされる。高脂血症の原因として遺伝素因と環境因子とがあげられ、環境因子としては食事性因子が大きな比重を占めている。日本で高脂血症の発症率が増加している主要な原因は食生活にあると考えられる。

牛乳はカルシウムや蛋白質の補給に重要な食品であることが知られているが、一方ではコレステロールを高める食品であるから控え目にした方が良いとも云われ、高脂血症患者では牛乳摂取量を少なくしている。そこで我々は牛乳乳製品が脂質代謝にどのような影響を与えるかを検討し、その摂取に対する血清脂質濃度の変動に個体差のあることを認め、その要因の1つとして遺伝子多型について分析した。

〔方 法〕

健康なボランティア4名を対照に一定量の脂肪(バター56g)を負荷し、摂取前、摂取後1時間おきに6時間まで採取した。この間他には飲食を禁止した。

血清脂質濃度は酵素法で、アポ蛋白AⅠ、AⅡ、B、CⅡ、CⅢ、Eは一元免疫拡散法で、リポ蛋白分画はアガロースゲル電気泳動法で測定した。

遺伝子多型の分析法の確立を行った。遺伝子多型は、全血2~3mlよりライトン-X100リンス法で抽出・精製した核DNAをテンプレートとして用い、polymerase chain reaction (PCR) 法で解析した。

アポBのシグナルペプチドに挿入(I)と欠落(D)があることが見出されており、シグナルペプチドの構造の変化がアポBの分泌に影響することも予想される。

シグナルペプチドの I/D 多型は、DNA 増幅のため、プライマーとして 5'-CAGCTGGCGATGGACCCGCCGA-3' (5'-プライマー) と 5'-TTCGGCCCTGG-OGCCCGCCAGCA-3' (3'-プライマー) を用いた。PCR 法による増幅は 96℃ 1 分間変性したあと 94℃ 1 分、64℃ 1 分 30 秒で 30 サイクル行った。多型の同定は増幅した DNA フラグメントを 10% ポリアクリルアミドゲルで電気泳動することにより行った。

〔結 果〕

バター負荷後の血清脂質の経時変化を表 1 に示す。総コレステロールは 3 時間後にやや低下傾向を示し、6 時間後には負荷前と比較して有意に上昇がみられた。上昇の程度はわずかである。HDL コレステロールは 3 時間後にわずかな低下傾向がみられた。トリグリセリドは負荷後 1 時間から上昇がみられた。特に 1 時間と 2 時間後のバラツキが大きく、個人により、バター負荷後の変動の程度に著しい差のあることが認められた。遊離コレステロールはほとんど変化しなかった。リン脂質はバター負荷後やや上昇傾向が認められ、特に 6 時間後に有意に上昇がみられた。遊離脂肪酸はバター負荷後 1 時間から 3 時間まで低下し、その後上昇が認められた。

血清アポタンパクの変化を表 2 に示した。アポ A I は変化がみられず、アポ A II はやや上昇傾向がみられた。アポ B は 4 時間後、5 時間後に低下傾向がみられた。アポ C II、アポ C III も同様にバター負荷後低下傾向があり、2 時間後から低下し、4 時間、5 時間後に最も低下した。特にアポ C III の低下が有意に認められた。アポ E はバター負荷後 1 時間から低下し、2 時間、3 時間後までその傾向が認められた。

図 1 に全例のトリグリセリドの経時的推移を示す。4 例のアポ B 遺伝子のシグナルペプチドの多型性を調べたところ、1 例は I/D タイプで残りの 3 例が I/I タイプであった。この I/D タイプではバター負荷前のトリグリセリドが 52mg/dl と最も低値であり、しかも他の 3 例と異なり、バター負荷によるトリグリセリドの上昇が 4 時間まで認められず、6 時間後に上昇が認められた。他の 3 例は 6 時間後には低下が認められた。

〔考 察〕

脂質は大部分がカイロミクロンに組み込まれて吸収されると考えられる。カイロミクロンの生成とその代謝には個人差が大きく、一定量の脂質を含有する食品を摂取した場合でも、血中脂質の変動は各個人により異っている。脂肪負荷後の反応についてはまだ一般化されておらず、糖負荷試験のような基準は出来ていない。動脈硬化の発症には血中脂質が様々な形で関与していることが知られており、脂肪負荷試験の反応パターンと動脈硬化発症素因との関連が明らかに出来れば、動脈硬化の発症予防のための食事療法を確立するため有益であると思われる。

今回はバター56gをボランティアに負荷し血中脂質、アポタンパクの変動とアポB遺伝子シグナルペプチドの挿入/欠失多型について検討した結果について報告する。脂肪負荷後1時間から2時間にかけてトリグリセリドレベルが上昇した。このトリグリセリドの上昇は大部分がカイロミクロンの増加によるものと思われる。6時間後にトリグリセリドが上昇してくる例がみられた。この様におくれてトリグリセリドが上昇する場合にはカイロミクロンよりVLDLの増加を考える方が考えやすいと思われる。

血清アポタンパクの変動をみるとアポB、アポCⅡは4時間後、5時間後にわずかに低下する傾向がみられ、アポCⅢは有意に低下している。脂肪食後、HDL粒子のアポCⅡ、CⅢがカイロミクロン分画に移行することが考えられ、カイロミクロンレムナントの異化と共に肝臓に取り込まれる可能性が考えられる。

対照とした4例のシグナルペプチドを解析したところ、1例がI/Dタイプであり、他の3例がI/Iタイプであった。I/Dタイプのバター負荷試験パターンをみると他の3例と異なり、トリグリセリドレベルが低く、6時間後が最も高い値を示すという特異なパターンを示した。例数が少ないためシグナルペプチドの欠落のヘテロ型でカイロミクロンの生成が低下しているとの結論は下せないが、今後さらに検討していく予定である。

血中脂質レベルを決定する因子は遺伝素因と環境因子とがあり、1つの形質だけでは決定的なことは云えないが、いくつかの素因の解析により、食事摂取に対する個人差の問題も解決されるものと思われる。

表1 バター負荷後の血清脂質の推移

	負荷	負荷後 (時間)					
	前	1	2	3	4	5	6
総コレステロール	199±22	196±24	197±25	195±21	196±21	198±22	203±22
HDLコレステロール	44±11	43±10	43±11	42±10	43±10	43±10	44±10
トリグリセリド	84±27	122±90	116±53	102±38	95±36	92±22	88±13
遊離コレステロール	51±5.0	51±5.8	51±5.6	50±4.9	50±4.7	52±5.3	52±5.4
リン脂質	190±13	192±13	195±12	193±6	195±5	197±3	201±9
遊離脂肪酸	529±42	409±256	499±211	483±159	613±268	693±288	690±243

表2 バター負荷後の血清アポタンパクの推移

	負荷	負荷後 (時間)					
	前	1	2	3	4	5	6
アポA I	135±9	140±13	136±19	132±17	136±12	140±13	138±13
アポA II	37±3.2	39±1.3	39±2.0	39±0.9	39±0.8	40±0.8	37±4.8
アポB	92±18	93±21	92±19	90±20	89±22	89±22	90±20
アポC II	3.7±0.7	3.7±0.4	3.5±0.3	3.2±0.4	3.2±0.6	3.1±0.7	3.3±0.5
アポC III	9.0±1.3	9.0±1.0	8.4±1.2	7.7±1.0	7.5±0.6	7.5±0.3	7.7±0.3
アポE	4.4±1.2	4.2±1.4	4.2±1.4	4.2±1.7	4.3±2.0	4.3±2.0	4.3±1.8

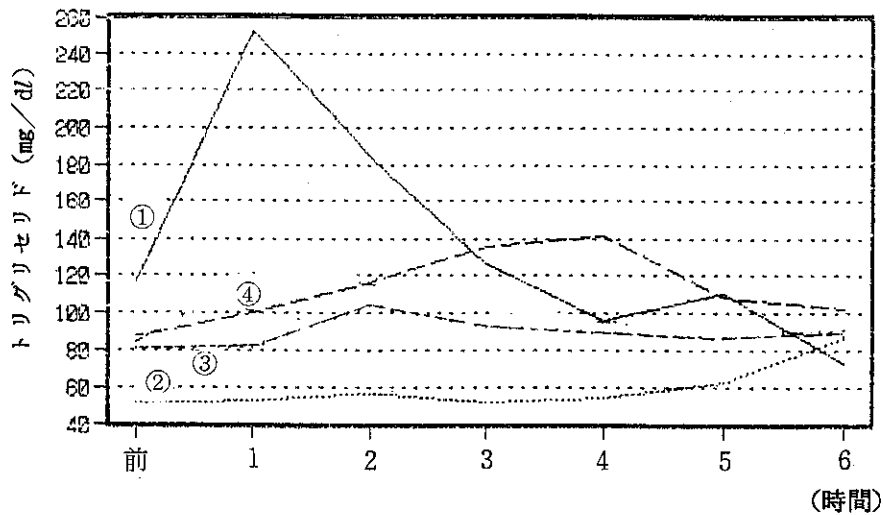


図1 バター負荷後の血中トリグリセリドの経時変動

図中の数字は症例をあらわす。