

## 牛乳中の脂質代謝調節因子に関する研究 (II)

九州大学農学部

教授 菅野道廣

### はじめに

エイコサノイドは非常に多彩な代謝調節機能を発揮するので、そのバランスを適正に保つことは正常な機能維持のために不可欠の要因である。エイコサノイド産生は基質である多価不飽和脂肪酸の供給に依存する面が大きいので、食事由来のリノール酸、 $\alpha$ -リノレン酸の長鎖不飽和化反応の進行状況が問題となる。いわゆる成人病と称される種々の疾病時には、リノール酸の代謝能が低下し、そのことが病態を増悪する可能性があるので、食事による改善対策はきわめて重要である。

前年度、われわれはこの長鎖不飽和化系が食餌たん白質の種類に依存し、カゼインは大豆たん白質に比べこの転換反応を強く促進することをラットを用いて観察し報告した。カゼインの効果は、食餌脂肪の効果とは独立したものであった。そこで、病態モデルの一例として、アルコールを摂取させリノール酸代謝能を低下させた条件下でカゼインの効果を検討した。今回はさらに乳清たん白質についても調べた。

### 方法

5週齢のSprague-Dawley系雄ラットにカゼイン、乳清たん白質あるいは大豆たん白質(20%レベル)とパームオレイン、サフラワー油あるいは糸状菌産生油(10%レベル)を組み合わせた純化飼料を4週間自由摂取させた。糸状菌産生油は、パームオレインのリノール酸(16%)の約 $\frac{1}{3}$ を $\gamma$ -リノレン酸(6%)で置き換えた組成を持つものである。飼育期間を通してアルコールは飲料水として与えた(1~3週は5%,以後7%溶液)。飼育終了後、肝臓、血漿および大動脈のホスファチジルコリン画分の脂肪酸組成を分析した。また肝臓ミクロソームの $\Delta 6$ -不飽和化酵素の活性を測定した。動脈壁によるプロスタサイクリン(PGI<sub>2</sub>)産生、血

漿中のプロスタグランジンE<sub>2</sub>濃度をラジオイムノアッセイ法で測定した。これらの実験とは別に、アルコールを与えない条件下で、カゼインおよび大豆たん白質をたん白質源（20%）とし、脂肪源としてコーン油（5%）を用い、カゼインにはアルギニン（Arg）、大豆たん白質にはリジン（Lys）を添加して両たん白質のArg/Lys比が等しくなるようにし、3週間飼育し、脂肪酸組成、酵素活性を測定した。

## 結 果

### (1) カゼインと大豆たん白質との比較

Table 1に示すように、リノール酸代謝系の律速酵素である肝臓ミクロソームの $\Delta 6$ -不飽和化酵素の活性は食餌脂肪の種類に関わらず、カゼイン群で大豆たん白質群より明らかに高かった。この酵素活性の変化と対応して、肝臓ホスファチジルコリン(PC)中でリノール酸の占める割合は食餌脂肪の種類によって違いはあるが、カゼイン群で大豆たん白質群より有意に低かった(Table 2)。アラキドン酸の割合は、 $\gamma$ -リノレン酸を含む微生物油脂を与えた場合にはタンパク質の効果は認められなかったが、多価不飽和脂肪酸としてリノール酸のみを含むパームオレインを与えた場合には、カゼイン群で有意に高かった。したがって、リノール酸のアラキドン酸への転換の指標となる20:4/18:2比はカゼイン摂取ラットで有意に高値を示した。同様の傾向が血清PCおよび動脈壁のリン脂質の脂肪酸組成においても観察された。

動脈壁によるPGI<sub>2</sub>産生は食餌たん白質の種類に強く依存し、カゼイン群では明らかに高い値に保たれた(Table 3)。

### (2) カゼインと乳清たん白質の比較

肝臓PCの脂肪酸組成はTable 4に示すように、リノール酸の割合は食餌脂肪の種類に関係なくたん白質の影響を受けなかった。アラキドン酸の割合についても同様であり、したがって、20:4/18:2比も同一脂肪群では両たん白質間で差はなかった。

血漿中のPGE<sub>2</sub>濃度は乳清たん白質群でいくらか低い傾向にあったが、その差

は有意ではなかった (Table 5)。

### (3) たん白質の Arg/Lys 比の影響

カゼインに Arg を、大豆たん白質に Lys を添加した飼料を与えた場合の肝臓の  $\Delta 6$ -不飽和化酵素の活性を Table 6 に示した。カゼインへの Arg 添加はこの酵素の活性を低下させ、大豆たん白質への Lys 添加は上昇させる傾向を示した。しかし、添加効果は統計的に有意ではなく、血清 PC の脂肪酸組成についてもたん白質そのものの影響が強く表われていた (Table 7)。

### 考 察

本実験でのアルコール飲用量は、肝臓  $\Delta 6$ -不飽和化酵素活性を明確に抑制することを予め確認しているが、そのような状況下でもカゼインはリノール酸の代謝を低下させることはないことが、前年度の成績と比較することにより確かめられた。そして、カゼイン食では動脈壁による  $\text{PGI}_2$  産生も高く保たれた。とくに、飽和脂肪摂取時の  $\Delta 6$ -不飽和化酵素の低下防止のためにカゼインはきわめて有効であった。これらのパラメーターに対し、乳清たん白質はカゼインと匹敵する効果を発揮するものと判断され、牛乳そのものの有効性が指摘できた。

このようなたん白質効果が特定のアミノ酸の作用によるものかどうかという点について、血清コレステロール濃度への影響に関して注目されている Arg/Lys 比の効果を検討したが、明確な傾向は得られなかった。おそらくいくつかのアミノ酸の相互作用によるものと考えられる。

いずれにしても、リノール酸代謝が抑制された条件下でもカゼインのみならず乳清たん白質もこの代謝系をスムーズに進行させ、各種プロスタグランジンの産生も高いレベルに保たれることが認められ、牛乳たん白質の食材としての有用性が確認された。

今後、糖尿病、高コレステロール血症、高血圧などの病態時におけるカゼインの効果をモデル動物を用い追求し、その価値を確認することはきわめて有意義と考えられる。

Table 1.  $\Delta 6$ -Desaturase activity  
in rat liver microsomes

| Groups | $\Delta 6$ -Desaturase activity<br>(pmol/min/mg protein) |
|--------|--|
| CAS-MO | 107.9 $\pm$ 7.7 <sup>a</sup>                             |
| CAS-PO | 35.7 $\pm$ 14.2 <sup>b</sup>                             |
| SOY-MO | 42.5 $\pm$ 14.4 <sup>b</sup>                             |
| SOY-PO | 2.9 $\pm$ 2.4 <sup>b</sup>                               |

<sup>ab</sup>Significantly different between  
different letters at  $p < 0.05$ .

Table 2. Polyunsaturated fatty acid composition  
of liver phosphatidylcholine

| Fatty acids              | CAS-MO                      | CAS-PO                      | SOY-MO                      | SOY-PO                      |
|--------------------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| 18:2                     | 2.2 $\pm$ 0.2 <sup>a</sup>  | 6.7 $\pm$ 0.4 <sup>b</sup>  | 3.2 $\pm$ 0.2 <sup>ab</sup> | 9.0 $\pm$ 0.4 <sup>c</sup>  |
| 18:3(n-6)                | 0.9 $\pm$ 0.2 <sup>a</sup>  | 0.1 $\pm$ 0.0 <sup>b</sup>  | 0.9 $\pm$ 0.1 <sup>a</sup>  | 0.1 $\pm$ 0.0 <sup>b</sup>  |
| 20:3                     | 2.1 $\pm$ 0.7               | 0.8 $\pm$ 0.1               | 2.2 $\pm$ 0.3               | 1.4 $\pm$ 0.1               |
| 20:4                     | 36.4 $\pm$ 1.1 <sup>a</sup> | 33.5 $\pm$ 0.4 <sup>a</sup> | 37.0 $\pm$ 0.5 <sup>a</sup> | 29.1 $\pm$ 0.9 <sup>b</sup> |
| 22:4(n-6)                | 1.3 $\pm$ 0.0 <sup>a</sup>  | 0.7 $\pm$ 0.0 <sup>b</sup>  | 1.7 $\pm$ 0.1 <sup>c</sup>  | 0.7 $\pm$ 0.0 <sup>b</sup>  |
| 22:5(n-6)                | 4.7 $\pm$ 0.5 <sup>a</sup>  | 4.7 $\pm$ 0.4 <sup>a</sup>  | 2.6 $\pm$ 0.4 <sup>b</sup>  | 3.2 $\pm$ 0.2 <sup>ab</sup> |
| 22:6(n-3)                | 1.7 $\pm$ 0.1 <sup>a</sup>  | 2.8 $\pm$ 0.1 <sup>b</sup>  | 1.4 $\pm$ 0.0 <sup>a</sup>  | 3.1 $\pm$ 0.3 <sup>b</sup>  |
| Desaturation index       |                             |                             |                             |                             |
| $\Delta 6$ -Desaturation | 18.4 $\pm$ 1.3 <sup>a</sup> | 5.2 $\pm$ 0.3 <sup>b</sup>  | 12.8 $\pm$ 0.7 <sup>c</sup> | 3.4 $\pm$ 0.2 <sup>b</sup>  |
| $\Delta 4$ -Desaturation | 3.7 $\pm$ 0.5 <sup>a</sup>  | 7.2 $\pm$ 0.7 <sup>b</sup>  | 1.6 $\pm$ 0.2 <sup>c</sup>  | 4.5 $\pm$ 0.2 <sup>a</sup>  |

CAS:casein. SOY:soybean protein. MO:mold oil. PO:palm olein.

$\Delta 6$ -Desaturation: (18:3+20:3+20:4)/18:2.

$\Delta 4$ -Desaturation: 22:5/22:4.

<sup>ab</sup>Significantly different between different letters at  $p < 0.05$ .

Table 3. Production of  
PGI<sub>2</sub> in aorta

| Groups | 6-Keto PGF <sub>1α</sub><br>(pg/mg aorta) |
|--------|---|
| CAS-MO | 4930±772 <sup>a</sup>                     |
| CAS-PO | 4138±754 <sup>ab</sup>                    |
| SOY-MO | 2453±237 <sup>b</sup>                     |
| SOY-PO | 2198±336 <sup>b</sup>                     |

<sup>ab</sup>Significantly different  
between different letters  
at  $p < 0.05$ .

Table 4. Polyunsaturated fatty acid compositions  
of liver phosphatidylcholine

| Fatty acids        | CAS-PO                | CAS-SFO               | WHY-PO                | WHY-SFO                |
|--------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|------------------------|
| 18:2               | 7.3±0.5 <sup>a</sup>  | 11.1±0.8 <sup>b</sup> | 8.2±0.6 <sup>a</sup>  | 10.3±0.8 <sup>ab</sup> |
| 20:3               | 1.8±0.3 <sup>a</sup>  | 1.0±0.1 <sup>b</sup>  | 2.0±0.2 <sup>a</sup>  | 0.9±0.1 <sup>b</sup>   |
| 20:4               | 29.0±1.3 <sup>a</sup> | 32.4±0.4 <sup>b</sup> | 27.8±1.0 <sup>a</sup> | 34.1±0.3 <sup>b</sup>  |
| 22:4(n-6)          | 0.5±0.0 <sup>a</sup>  | 1.1±0.1 <sup>b</sup>  | 0.4±0.1 <sup>a</sup>  | 0.8±0.0 <sup>c</sup>   |
| 22:5(n-6)          | 2.8±0.4               | 3.7±0.4               | 2.4±0.3               | 3.3±0.4                |
| 22:6(n-3)          | 2.8±0.3 <sup>a</sup>  | 1.9±0.1 <sup>b</sup>  | 2.6±0.2 <sup>a</sup>  | 1.8±0.1 <sup>b</sup>   |
| Desaturation index |                       |                       |                       |                        |
| Δ6-Desaturation    | 4.5±0.6               | 3.1±0.3               | 3.8±0.3               | 3.5±0.3                |
| Δ4-Desaturation    | 6.0±0.9               | 3.4±0.6               | 5.9±0.6               | 4.1±0.5                |

WHY:milk whey protein. SFO:safflower oil.

Δ6-Desaturation:(20:3+20:4)/18:2.

Δ4-Desaturation:22:5/22:4.

<sup>abc</sup>Significantly different between different letters at  $p < 0.05$ .

Table 5. Concentrations of PGE<sub>2</sub> in plasma

| Groups  | Bicyclo PGE <sub>2</sub><br>(pg/ml) |
|---------|-------------------------------------|
| CAS-PO  | 82.7± 7.6                           |
| CAS-SFO | 87.2±22.6                           |
| WHY-PO  | 70.9±10.7                           |
| WHY-SFO | 66.2± 9.4                           |

Table 6. Δ6-Desaturase activity in rat liver microsomes

| Groups  | Δ6-Desaturase activity<br>(pmol/min/mg protein) |
|---------|---|
| CAS     | 57.5±8.8  |
| CAS+Arg | 32.8±8.3  |
| SOY     | 34.8±5.0  |
| SOY+Lys | 50.9±7.4  |

Table 7. Polyunsaturated fatty acid compositions of liver phosphatidylcholine

| Fatty acid         | CAS                  | CAS+Arg               | SOY                    | SOY+Lys               |
|--------------------|----------------------|-----------------------|------------------------|-----------------------|
| 18:2               | 6.3±0.4 <sup>a</sup> | 7.8±0.7 <sup>ab</sup> | 10.1±0.6 <sup>bc</sup> | 11.8±1.3 <sup>c</sup> |
| 20:3               | 1.0±0.1 <sup>a</sup> | 1.3±0.1 <sup>a</sup>  | 2.2±0.3 <sup>b</sup>   | 1.7±0.2 <sup>ab</sup> |
| 20:4               | 27.0±1.4             | 24.6±2.5              | 22.5±1.4               | 22.6±1.4              |
| 22:5(n-6)          | 2.1±0.2              | 2.1±0.3               | 1.7±0.3                | 1.4±0.3               |
| 22:6(n-3)          | 3.0±0.2              | 2.3±0.5               | 2.6±0.2                | 2.8±0.3               |
| Desaturation index |                      |                       |                        |                       |
| Δ6-Desaturation    | 4.5±0.6 <sup>a</sup> | 3.7±0.7 <sup>ab</sup> | 2.5±0.3 <sup>ab</sup>  | 2.3±0.6 <sup>b</sup>  |

Δ6-Desaturation: (20:3+20:4)/18:2.

<sup>abc</sup>Significantly different between different letters at p<0.05.