

牛乳乳成分に対する代謝応答の変動要因

国立健康・栄養研究所臨床栄養部部長 板 倉 弘 重
池 本 真 二
寺 田 幸 代
松 本 明 世

目 的

乳脂肪摂取による血清トリグリセリド濃度およびコレステロール濃度の反応に個人差のあることが知られている。乳脂肪摂取によるこれらの血清脂質の反応に遺伝子型が関与しているかどうか解析することとした。これまでに、アポA I-C III-A IV遺伝子群の制限酵素 Sst I による遺伝子多型で S 2 を有する例では高トリグリセリド血症が高率に認められることと虚血性心疾患の合併率が高率であると報告されている^{1, 2)}。またアポB遺伝子では制限酵素 Xba I による遺伝子多型で X 1 を有する例で虚血性心疾患が高率に認められること³⁾、アポB遺伝子のシグナルペプチドの変異がアポBの分泌に影響する可能性のあることから、乳脂肪を一定量負荷して、負荷後の血清脂質の反応が遺伝子型により、如何なる差異があるか検討した。

方 法

対象者は年齢18から26才の健常な女性27名である。脂肪負荷試験前3日間の食事記録をつけた。脂肪負荷試験は早朝空腹時に採血後、体表面積当たり乳脂肪30 g/m²を負荷した。乳脂肪として市販生クリームを用いた。脂肪負荷後1時間毎に6時間まで採血した。血清脂質として、コレステロールおよびトリグリセリドは酵素法で測定した。

アポ蛋白遺伝子多型はアポA I-C III遺伝子群については制限酵素 Sst I および Msp I による2種類の多型を調べた。アポB遺伝子は制限酵素 Xba I による遺伝子多型およびシグナルペプチドの挿入、欠損多型およびVNTR多型を調べた。遺伝子多

型の方法は既法に従って分析した⁴⁾。

結果と考察

脂肪負荷試験に用いた生クリームの脂肪酸組成は表1に示す通り、主要な脂肪酸としてパルミチン酸、オレイン酸、ステアリン酸、ミリスチン酸が含まれている。脂肪摂取により下痢をひきおこした例はなかった。

空腹時コレステロールレベルから、対象者を3群に分けると、空腹時コレステロール濃度が158mg/dl未満が9例、158~184mg/dl未満が9例、184mg/dl以上が9例となった。アポB遺伝子Xba I多型、アポB遺伝子シグナルペプチド多型およびアポA I-C III遺伝子群Sst I多型、Msp I多型を表2に示す。アポB Xba I多型ではコレステロールレベルが3段階の高い方にX2を有する比率が高くなる傾向がみられた。シグナルペプチド多型では変動がみられない。アポA I遺伝子は空腹時コレステロールが最も高い群でS2保有者およびM2保有者の頻度が高い傾向が認められた。アポB遺伝子VNTR領域の繰り返し配列を3群別にみると表3に示す通り、45、47のアリルを有する例はコレステロールが184mg/dl以上の群にはなかった。

空腹時トリグリセリドレベルから3群に分けると41mg/dl未満9例、41-55未満9例、55mg/dl以上9例となった。表4に示す通り、アポB遺伝子に関してはXba I多型、シグナルペプチド多型ともほとんど差が認められなかったが、アポA I-C III遺伝子群では空腹時トリグリセリドが最も高い群でS2保有者およびM2保有者の頻度が高い傾向が認められた。アポB遺伝子VNTR領域をみると表5に示す様に、トリグリセリドが41mg/dl未満の群でアリル47の出現頻度が高かった。

以上の結果から、空腹時総コレステロールおよびトリグリセリド濃度はアポA I-C III遺伝子群のS2保有者およびM2保有者で高値傾向が認められるが、アポB遺伝子の多型では明らかな傾向は認められなかった。

乳脂肪負荷後の血清トリグリセリド濃度の最大上昇量と、空腹時トリグリセリド濃度との差でみると(ΔTG_{max})、表6に示すように変化量が33mg/dl未満、33~56mg/dl未満、56mg/dl以上の3段階に分けられる。乳脂肪摂取後に血清トリグリセリド濃度が大きく上昇する遺伝子型として、アポB遺伝子Xba I多型のX2保有者およびアポ

BシグナルペプチドのDタイプがあげられる。アポA I 遺伝子は33~56mg/dlの範囲内の中等度上昇群にS 1保有者がなく、S 2保有者の多いこと、M 1保有者が少なくM 2保有者の多いことがあげられるが、トリグリセリド変化量の少ない群と高い群との間はほぼ同様の傾向であり、アポA I - C III 遺伝子のS st I 多型とMsp I 多型と脂肪負荷反応量との関係は不明である。

アポB遺伝子VNTR領域多型とトリグリセリド変化量との関係をみると(表7)、くり返し配列の多いタイプはトリグリセリド変化量の大きい傾向が認められた。

乳脂肪負荷後の血清トリグリセリドの変化量には個人差が認められ、遺伝子型により多少の変化量の違いが認められるが、例数が少なく、有意差を検討出来るまでには至らなかった。今後さらに例数を増やして検討していきたいと考える。

空腹時脂質レベルおよび脂肪負荷後の変化量を総合してみると、アポA I - C III 遺伝子群のS st I 多型のS 2保有者、Msp I 多型のM 2保有者に高脂血症をひきおこしやすい傾向が示唆されている。これまでの報告でもS 2保有者は高脂血症で高率に認められると共に虚血性心疾患発症率が高率であるとの報告もされており、食事療法が必要な遺伝素因とも考えられる。

文 献

- 1) Ferns GAA, Ritchie C, Stocks J. et al. Genetic polymorphisms of apolipoprotein C-III and insulin in survivors of myocardial infarction. *Lancet* 2:300-304, 1985
- 2) Ordovas JM, Schaefer EJ, Salem D et al. Apoprotein AI gene polymorphism associated with premature coronary artery disease and familial hypoalphalipoproteinemia, *N Engl. J Med* 314:671-677, 1986
- 3) Law A, Powell LM, Brunt H et al. Common DNA polymorphism within coding sequence of apolipoprotein B gene associated with altered lipid levels. *Lancet* 1:1301-1303, 1986
- 4) Ikemoto S., Matsumoto A., Itakura H., Genetic predisposition to arteriosclerosis and hypertriglyceridemia. In *Current Advances in Triglyc-*

表1 生クリームの脂肪酸組成

脂肪酸総量100g当たりの主要な脂肪酸

(g)

飽和脂肪酸

短鎖脂肪酸 酪酸 5.2

ヘキサン酸 3.0

中鎖脂肪酸 オクタン酸 1.5

デカン酸 3.1

長鎖脂肪酸 ラウリン酸 3.4

ミリスチン酸 10.6

ペンタデカン酸 1.1

パルミチン酸 27.7

ステアリン酸 12.0

一価不飽和脂肪酸 ミリストレイン酸 1.1

パルミトレイン酸 1.5

オレイン酸 24.2

多価不飽和脂肪酸

n-6系 リノール酸 2.5

n-3系 リノレン酸 0.3

表2 The genotype frequencies of the four polymorphisms in apo B and apo AI-CIII genes

Genotype	Total cholesterol (mg/dl)		
	<158 n=9	158 ~184 n=9	184≤ n=9
apo B XbaI RFLP			
X1X1	8(0.89)	8(0.89)	6(0.67)
X1X2	1(0.11)	0	2(0.22)
X2X2	0	1(0.11)	1(0.11)
	(X1:X2=0.94:0.06)	(X1:X2=0.89:0.11)	(X1:X2=0.78:0.22)
apo B signal peptide polymorphism			
I/I	4(0.44)	6(0.67)	4(0.44)
I/D	5(0.56)	2(0.22)	5(0.56)
D/D	0	1(0.11)	0
	(I:D=0.72:0.28)	(I:D=0.78:0.22)	(I:D=0.72:0.28)
apo AI-CIII SstI RFLP			
S1S1	5(0.56)	4(0.44)	4(0.44)
S1S2	3(0.33)	5(0.56)	2(0.22)
S2S2	1(0.11)	0	3(0.33)
	(S1:S2=0.72:0.28)	(S1:S2=0.72:0.28)	(S1:S2=0.56:0.44)
apo AI MspI RFLP			
M1M1	4(0.44)	4(0.44)	2(0.22)
M1M2	3(0.33)	3(0.33)	4(0.44)
M2M2	2(0.22)	2(0.22)	3(0.33)
	(M1:M2=0.61:0.39)	(M1:M2=0.61:0.39)	(M1:M2=0.44:0.56)

表3 Allele frequency of apo B-VNTR region

Allele	All Subjects (n=27)		Total cholesterol (mg/dl)			
	n	frequency	<158 n=9	158 ~184 n=9	184≤ n=9	
27	1	0.019		1	0.056	
29	0	0.000				
31	2	0.037				2 0.11
33	6	0.111	2	2	0.111	2 0.11
35	28	0.519	10	10	0.556	8 0.44
37	10	0.185	3	3	0.167	4 0.22
39	1	0.019				1 0.06
41	0	0.000				
43	0	0.000				
45	2	0.037	1	1	0.056	
47	3	0.056	2	1	0.056	
49	0	0.000				
51	0	0.000				
53	0	0.000				
55	0	0.000				
57	1	0.019				1 0.06
Total	54	1	18	18	1	18 1

表 4 The genotype frequencies of the four polymorphisms in apo B and apo AI-CIII genes

Genotype	Triglyceride (mg/dl)		
	<41 n=9	41~55 n=9	55≤ n=9
apo B XbaI RFLP			
X1X1	8(0.89)	7(0.78)	7(0.78)
X1X2	1(0.11)	1(0.11)	1(0.11)
X2X2	0	1(0.11)	1(0.11)
	(X1:X2=0.94:0.06)	(X1:X2=0.83:0.17)	(X1:X2=0.83:0.17)
apo B signal peptide polymorphism			
I/I	5(0.56)	5(0.56)	4(0.44)
I/D	4(0.44)	3(0.33)	5(0.56)
D/D	0	1(0.11)	0
	(I:D=0.78:0.22)	(I:D=0.72:0.28)	(I:D=0.72:0.28)
apo AI-CIII SstI RFLP			
S1S1	6(0.67)	4(0.44)	3(0.33)
S1S2	3(0.34)	3(0.33)	4(0.44)
S2S2	0	2(0.22)	2(0.22)
	(S1:S2=0.83:0.17)	(S1:S2=0.61:0.39)	(S1:S2=0.56:0.44)
apo AI MspI RFLP			
M1M1	5(0.56)	4(0.44)	2(0.22)
M1M2	2(0.22)	3(0.33)	4(0.44)
M2M2	2(0.22)	2(0.22)	3(0.33)
	(M1:M2=0.67:0.33)	(M1:M2=0.61:0.39)	(M1:M2=0.44:0.56)

表 5 Allele frequency of apo B-VNTR region

Allele	All Subjects (n=27)		Triglyceride (mg/dl)		
	n	frequency	<41 n=9	41~55 n=9	55≤ n=9
27	1	0.019			1 0.056
29	0	0.000			
31	2	0.037		1 0.06	1 0.056
33	7	0.130	2 0.11	3 0.17	2 0.111
35	29	0.537	10 0.56	11 0.61	8 0.444
37	8	0.148	2 0.11	2 0.11	4 0.222
39	1	0.019			1 0.056
41	0	0.000			
43	0	0.000			
45	2	0.037	1 0.06	1 0.06	
47	3	0.056	3 0.17		
49	0	0.000			
51	0	0.000			
53	0	0.000			
55	0	0.000			
57	1	0.019			1 0.056
Total	54	1	18 1	18 1	18 1

表 6 The genotype frequencies of the four DNA polymorphisms in Δ TGmax levels in fat tolerance test

Genotype	Δ TGmax (mg/dl)		
	<33 n=9	33~56 n=9	56 \leq n=9
apo B XbaI RFLP			
X1X1	7(0.78)	9(1.00)	5(0.56)
X1X2	1(0.11)	0	2(0.22)
X2X2	1(0.11)	0	2(0.22)
	(X1:X2=0.83:0.17)	(X1:X2=1.00:0.00)	(X1:X2=0.67:0.33)
apo B signal peptide polymorphism			
I/I	6(0.67)	5(0.56)	3(0.33)
I/D	2(0.22)	4(0.44)	6(0.67)
D/D	1(0.11)	0	0
	(I:D=0.78:0.22)	(I:D=0.78:0.22)	(I:D=0.67:0.33)
apo AI-CIII SstI RFLP			
S1S1	6(0.67)	1(0.11)	6(0.67)
S1S2	3(0.33)	5(0.56)	2(0.22)
S2S2	0	3(0.33)	1(0.11)
	(S1:S2=0.84:0.16)	(S1:S2=0.39:0.61)	(S1:S2=0.78:0.22)
apo AI MspI RFLP			
M1M1	4(0.44)	1(0.11)	5(0.56)
M1M2	5(0.56)	2(0.22)	3(0.33)
M2M2	0	6(0.67)	1(0.11)
	(M1:M2=0.72:0.28)	(M1:M2=0.22:0.78)	(M1:M2=0.72:0.28)

表 7 Allele frequency of apo B-VNTR region

Allele	All Subjects (n=27)		Δ Triglyceride (mg/dl)					
	n	frequency	<33 n=9	33~56 n=9		56 \leq n=9		
27	1	0.019		1	0.06			
29	0	0.000						
31	2	0.037	1	0.06			1 0.06	
33	6	0.111	2	0.11	3	0.17	1 0.06	
35	28	0.519	11	0.61	9	0.5	8 0.44	
37	10	0.185	4	0.22	2	0.11	4 0.22	
39	1	0.019					1 0.06	
41	0	0.000						
43	0	0.000						
45	2	0.037			1	0.06	1 0.06	
47	3	0.056			1	0.06	2 0.11	
49	0	0.000						
51	0	0.000						
53	0	0.000						
55	0	0.000						
57	1	0.019			1	0.06		
Total	54	1	18	1	18	1	18	1