

牛乳・乳製品摂取に対する生体反応に関する研究

国立健康・栄養研究所 特別客員研究員 板倉弘重

はじめに

乳脂肪摂取後に血清トリグリセリド値の上昇が認められるが、その変動の程度には個人差がみられる。食後高脂血症は動脈硬化の危険因子であり、高レムナント血症では冠動脈疾患による死亡率が高率であることが知られている。乳脂肪摂取後にみられる高脂血症の個人差の要因を明らかにして、動脈硬化予防のための食事指導に役立てることを目的に研究を行った。

方 法

対象者は健常女子学生26名(年齢 21.2 ± 2.0)および女性高齢者20名(年齢 60.4 ± 4.7)である。検査前日夕食より12時間絶食とし、翌朝空腹時に体表面積あたり脂肪 $30\text{g}/\text{m}^2$ に相当する生クリームを経口摂取させた。採血は負荷前および負荷後1時間ごとに6時間まで行った。

遺伝子多型は、抗凝固剤を用いた全血試料より得られた白血球ペレットで分析を行った。白血球を含む分画に細胞溶解緩衝液を加え攪拌後遠心分離にて上清を分離した。沈殿物にクロロホルム、フェノール処理を行いDNA試料を得た。

制限酵素断片長多型(RFLP)はDNA試料をPCR法で増幅し、PCR法で増幅されたDNA断片が制限酵素で切断されているか否か、ポリアクリルアミドゲル電気泳動でフラグメントの大きさを検討し決定した。制限酵素としてSst-1、Msp-1、Xba-1を用いた。

アポE genotypeはアレル特異的オリゴヌクレオチドプローブ法で行った。

結 果

乳脂肪負荷後の血清トリグリセリド値の変動を若年者と高齢者に分けて遺伝子型の違いで比較検討した。

アポBシグナルペプチド領域の遺伝子型はIIタイプ、IDタイプ、DDタイプに分けられる。今回の対象者ではIIタイプとIDタイプの2型が認められた。これらのタイプにおける生クリーム摂取後の血清トリグリセリドの変動を図1に示す。IIタイプに比してIDタイプで高値を示す傾向が認められたが、両群で有意差($P < 0.05$)が認められたのは高齢者の空腹時および1時間値、若年層の3時間値であった。

高齢者と若年者とでは空腹時トリグリセリド値にも違いが認められ、高齢者で高値であった。また

生クリーム摂取後の血清トリグリセリド値でも高齢者で高値でありピークに達する時間が遅くなる傾向が認められた。

アポB遺伝子のVNTRがアポB遺伝子3'近傍に位置するミニサテライト領域で検出される。多くのタイプに分けられるが、日本人では35個の繰り返し配列を有する場合が多く、対象者を35ホモ型、35ヘテロ型およびその他のタイプに分類した。35ホモ型は46例中15例、35ヘテロ型は23例その他は8例であった。若年層は3型とも変わらなかったが、高齢者ではその他のタイプが高い傾向がみられた(図2)。

アポB遺伝子Xba-1多型はX1X1、X1X2、X2X2、に分けられる。日本人ではX1X1が多く、46例中39例がX1X1であった。高齢女性ではX2X2は認められなかった(図3)。各タイプ間の変動は若年層より、高齢者の方が差が大きくなる傾向がみられた。X1X1よりX1X2の方が高い傾向がみられた。生クリーム摂取後の血清トリグリセリド値は6時間後にX1X2で有意にX1X1より高値であった。

アポB遺伝子Sst-1多型は若年層、高齢者ともに有意差は認められなかった(図4)。S2S2タイプは若年層のみにみられ、3時間値がやや高い傾向がみられた。

アポAI-CⅢ遺伝子群のMsp-1多型をみるとM1M1、M1M2、M2M2の3型に分けられるが、生クリーム摂取後の血清トリグリセリド値の上昇に有意差はみられなかった(図5)。若年層では3つのタイプで反応に差がみられないが、高齢者では3時間以降に、M1M2タイプで高値傾向となりM2M2タイプで低値傾向がみられた。

アポE genotypeをみると、高齢者ではE3/3、E3/4ともにほぼ同一パターンを示したが、若年層ではE2/3の例が2例あり、生クリーム摂取4時間後に有意に高値を示した(図6)。E3/3、E3/4は高齢者と同様、若年者でもほぼ同程度の変化であった。

アンジオテンシン変換酵素遺伝子多型としてIIタイプ、IDタイプ、DDタイプに分けられる(図7)。高齢者ではDDタイプがみられなかった。若年者では5例がDDタイプであった。高齢者では有意差はないがIDタイプの方がやや高値傾向がみられる。若年者では各タイプに大きな差はないがDDタイプに比してIDタイプが有意に低値でIIタイプは中間の値を示した。

考 察

乳脂肪として生クリームを摂取し、血中トリグリセリド変動に及ぼす年齢および遺伝子素因の影響について観察した。若年女性と高齢女性を比較したところ、高齢女性の方が血清トリグリセリド値が高値であり、生クリーム摂取後も高値を示した。このことから加齢によりカイロミクロンレムナントの異化が遅延していると考えられる。インスリン抵抗性症候群ではレムナント代謝障害が起りやすいことが知られており、高齢者の生クリーム摂取後の高トリグリセリド値の持続にインスリン抵抗性が関与している可能性も考えられる。

脂肪摂取後の高トリグリセリド血症はリポ蛋白リパーゼ、アポCⅡ、アポEあるいはアポB48の生成

などの関与が考えられる。今回はアポB遺伝子、アポE遺伝子、アポAI遺伝子、ACE遺伝子などについて解析した。アポB遺伝子多型はカイロミクロンやVLDLの生成あるいは異化との関連が予想される。今回検討を加えたシグナルペプチド多型、VNTR領域多型、Xba-I多型について一部にわずかな差は認められたが顕著なものでなく今後さらに検討を要すると思われた。

アポE変異体のなかでもE2は受容体結合活性が低く、レムナント粒子の停滞を起こすことが予想される。今回の調査で高齢者にE2を有するものがなく、若年者で2例あり、その例では生クリーム摂取4時間後に有意に血清トリグリセリド値が高値であった。

アンジオテンシン変換酵素は動脈硬化との関連が示唆されており、その遺伝子型と脂肪摂取後の高トリグリセリド血症との関連を調べた。今回の検討では一定の傾向が認められなかった。

結 論

生クリーム摂取後の生体反応の1つとして血清トリグリセリド値の変動を調べた。加齢により異化が遅延することが示された。遺伝子多型で反応に違いが認められたが、そこに関与する要因が多いため例数を増やして分析をすすめる必要があると考えられる。

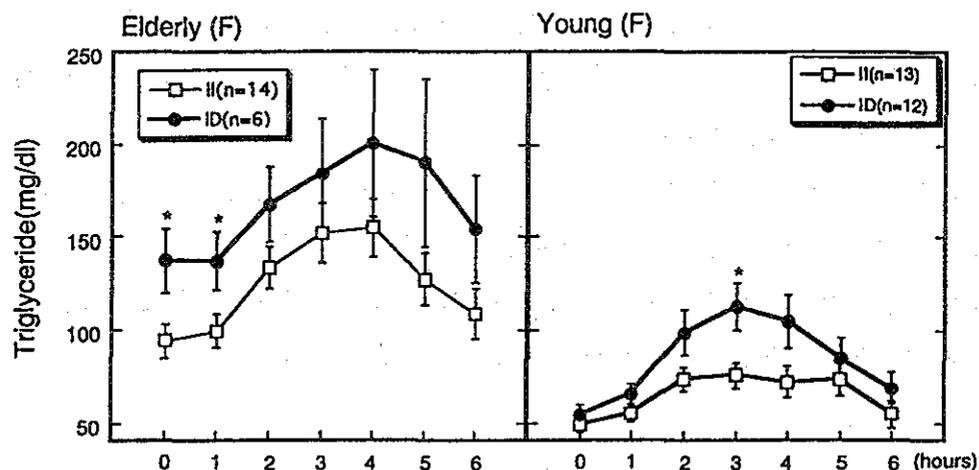


図1 アポBシグナルペプチド多型による脂肪負荷後の血清トリグリセリド値の変動

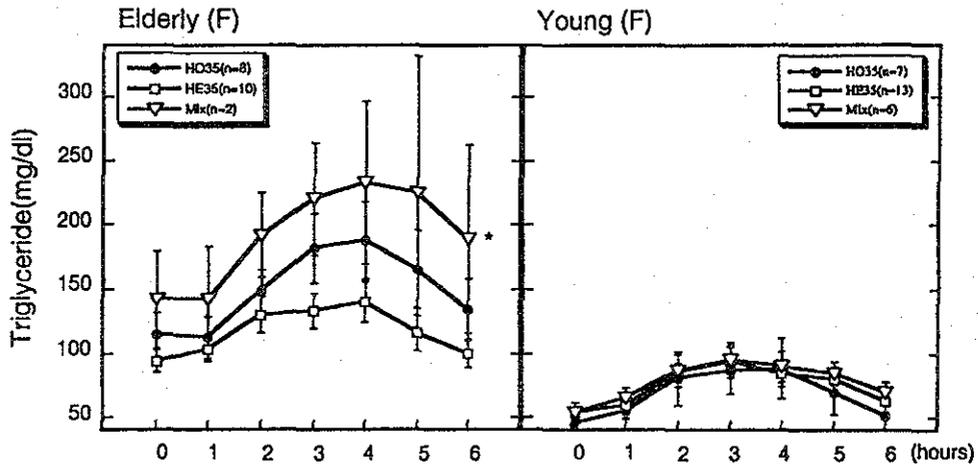


図2 アポB遺伝子VNTR領域多型により脂肪負荷後の血清トリグリセライド値の変動

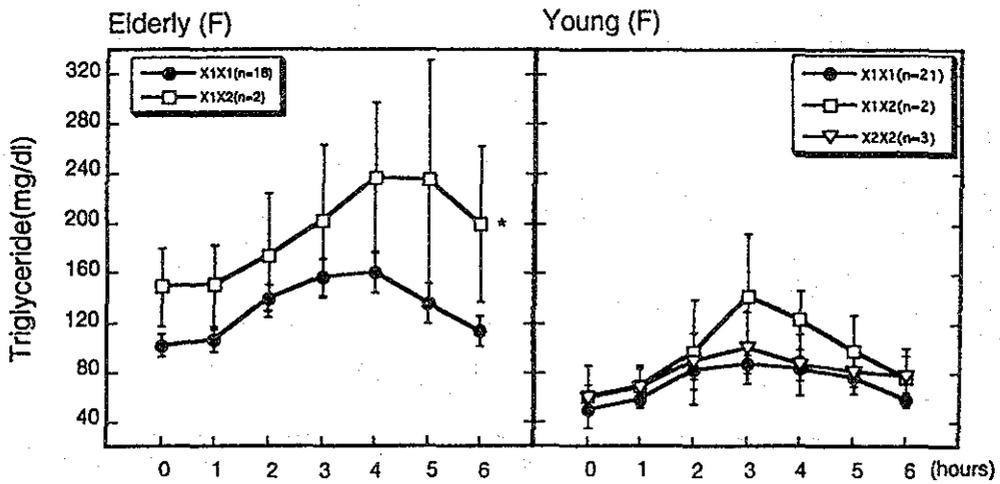


図3 アポB遺伝子Xba-I多型による脂肪負荷後の血清トリグリセライド値の変動

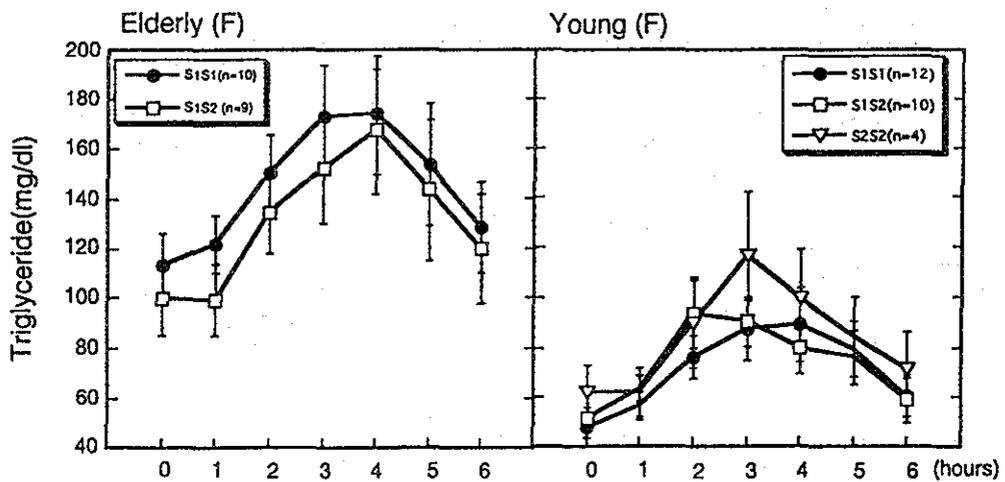


図4 アポB遺伝子Sst-I多型による脂肪負荷後の血清トリグリセライド値の変動

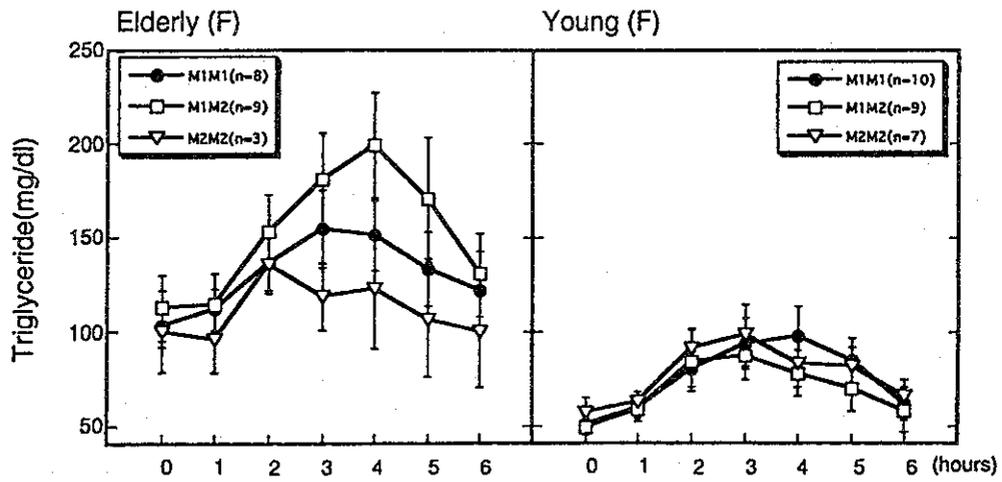


図5 アポAI-C III遺伝子群Msp-I多型による脂肪負荷後の血清トリグリセライド値の変動

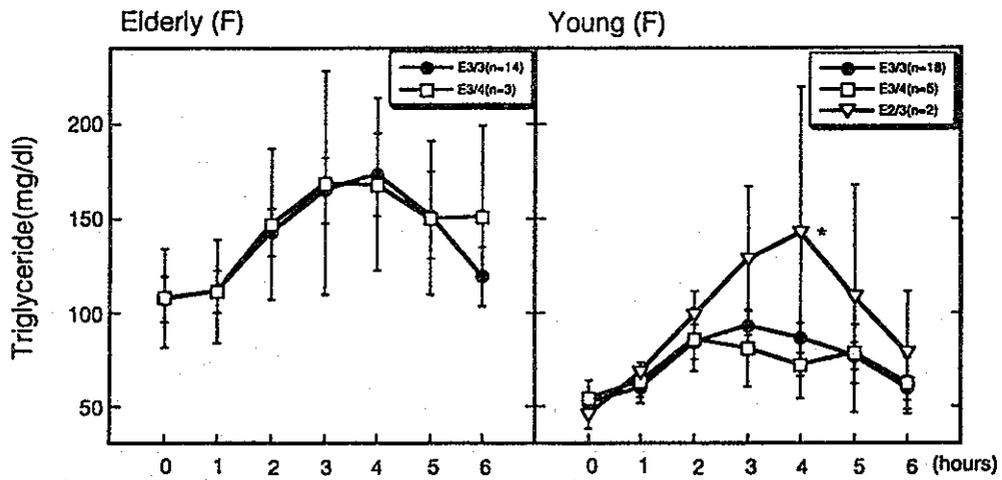


図6 アポE遺伝子変異体による脂肪負荷後の血清トリグリセライド値の変動

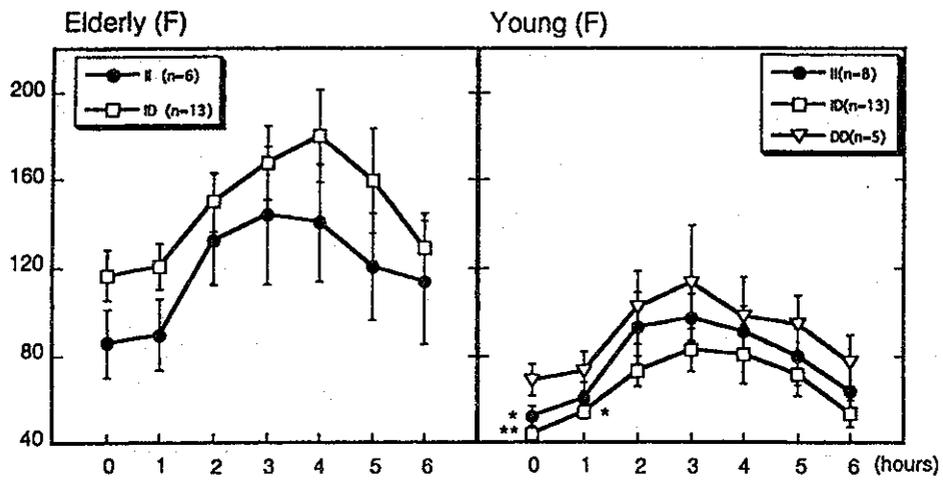


図7 アンジオテンシン変換酵素遺伝子のDI多型による脂肪負荷後の血清トリグリセライド値の変動