

分離大豆たん白質のラット血清コレステロール濃度低下作用 (VII) : 小腸におけるコレステロール合成の食餌たん白質による調節

HYPOCHOLESTEROLEMIC EFFECT OF SOY PROTEIN ISOLATE IN RATS (VII): DIETARY PROTEIN-DEPENDENT CHANGE IN INTESTINAL CHOLESTEROGENESIS

菅野道廣・屋 宏典・井手 隆 (九州大学農学部)

Michihiro SUGANO, Hirosuke OKU and Takashi IDE
Kyushu University School of Agriculture, Fukuoka 812

ABSTRACT

In the present study, the effects of dietary proteins on rat intestinal 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA (HMG-CoA) reductase and serum lipids were compared. When the diet was changed from a commercial non-purified diet to a purified diet containing either soybean protein or casein as a protein source, the reductase activity in the jejunum increased progressively while that in the ileum decreased. The extent of the change in the jejunal activity was prominent in rats fed soybean protein. When the casein diet was replaced by the soybean protein diet, the enzyme activity increased progressively both in the jejunum and ileum. The protein-dependent change became apparent within 1 to 3 days. Among the various animal (sardine and lactalbumin) and vegetable (soybean and wheat gluten) proteins tested, soybean protein was the one that had a specific effect on the intestinal reductase. The concentrations of serum cholesterol were in rats fed vegetable proteins, while only soybean protein exerted the hepatic cholesterol-lowering action. *Nutr. Sci. Soy Protein, Jpn.* **7**, 86-89, 1986.

著者らは食餌たん白質によりラットのコレステロール (CHOL) 代謝過程が大きく変動し、血清 CHOL 濃度に影響がでることを示してきた^{1,2)}。大豆たん白質はカゼインに比べラット肝臓の CHOL 合成とその律速酵素 3-hydroxy-3-methyl-glutaryl-CoA (HMG-CoA) reductase の活性を上昇させる^{3,4)}。この合成増加はステロイド排泄と CHOL 代謝回転の亢進によって説明される⁴⁾。一方、肝臓と共に体内での CHOL 合成の主要部位で血清 CHOL の供給源である小腸の CHOL 合成と HMG-CoA reductase 活性も大豆たん白質摂取により増加することを最近明らかにした^{4,5)}。本研究では、大豆たん白質の小腸 HMG-CoA reductase 活性に与える影響を種々のたん白質と比較して詳細に検討した。

実験方法

初体重 150~180 g の Sprague-Dawley 系雄ラットにたん白質を 20% 含む純化飼料を自由摂食させた。分離大豆たん白質 (フジプロ R, 不二製油 (株))、カゼイン (和光純薬 (株))、小麦グルテン、ラクトアルブミン (共に東京化成 (株))、イワシたん白質 (マリンビーフ, 新潟鉄工所 (株)) を用いた。一定期間飼育後、ラットを断頭屠殺し、空腸上部と回腸下部を摘出し、粘膜細胞ホモジネートの HMG-CoA reductase 活性を測定した⁶⁾。

結果と考察

Fig. 1 に飼料を市販固型食から大豆たん白質あるい

はカゼインをたん白質源とする純化食に切り換えた時の空腸と回腸の HMG-CoA reductase 活性の経時変化を示す。両群とも空腸の酵素活性は食餌を切り換えた後5日目まで増加し、その程度は大豆たん白質群でより著しかった ($p < 0.05$)。反対に回腸の活性は純化食

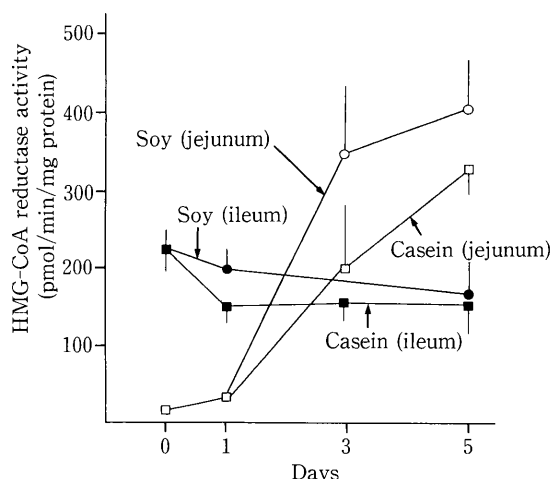


Fig. 1. Changes in the activities of intestinal HMG-CoA reductase after replacement of a non-purified diet with purified diets containing either soybean protein or casein.

の摂取により低下し、活性の経時変化は空腸ほどでないがやはり食餌たん白質の種類によりかなり異なるようであった。この場合の血清 CHOL 濃度の変化を Fig. 2 に示すが、大豆たん白質のカゼインに対する降

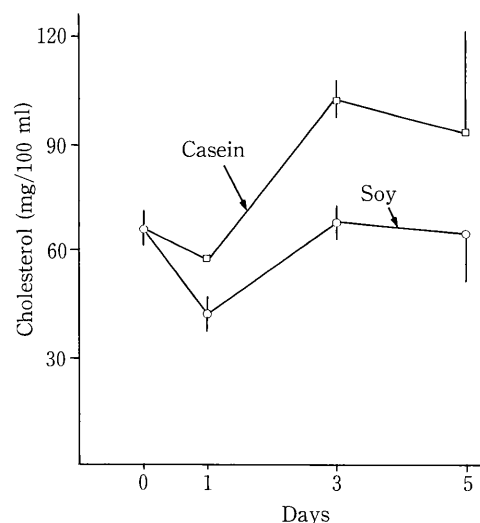


Fig. 2. Changes in the serum cholesterol levels after replacement of a non-purified diet with purified diets containing either soybean protein or casein.

コレステロール効果は1日目ですでに明らかであった。

次にカゼインをたん白質源とする純化飼料を8日間摂食させた後、たん白質源を大豆たん白質に切り換え、さらに7日間飼育した。Fig. 3 に示すように、空腸と回腸の HMG-CoA reductase 活性は3日目まで速やかに上昇し、以後一定値を示した。実験全期間中カゼインを摂食させたラットの空腸と回腸の酵素活性も7日間の飼育期間中にいくらか上昇したが、大豆たん白質群と比較するとその程度は明らかに小さかった。

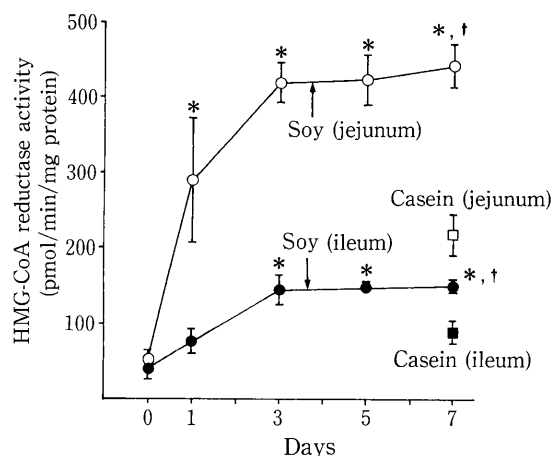


Fig. 3. Changes in the activities of intestinal HMG-CoA reductase after replacement of a purified diet containing casein with that containing soybean protein. *Significantly different from the value at day 0 at $p < 0.05$. †Significantly different from the corresponding values for rats fed casein throughout at $p < 0.05$.

Fig. 4 にこの場合の血清脂質レベルの経時変化を示す。CHOL, トリグリセリドおよびリン脂質とも食餌たん白質をカゼインから大豆たん白質に切り換えた後速やかに減少した。

以上のように、小腸の HMG-CoA reductase 活性は食餌たん白質の種類により速やかに、かつ大きな変動を示した。そこで、種々の植物性あるいは動物性たん白質が小腸 HMG-CoA reductase 活性に与える影響を調べた。Table 1 に示すように、大豆たん白質、小麦グルテン、ラクトアルブミンおよびイワシたん白質を含む純化飼料をラットに1週間投与した場合、空腸と回腸の HMG-CoA reductase 活性は大豆たん白質群で他のたん白質群より高い値を示した。この差は活性を全組織当りの値で表した場合、より顕著であった。Table 2 に示すように、血清脂質レベルはイワシたん白質群で最も高かった。肝臓 CHOL およびトリグリセリド濃度は大豆たん白質群で最も低値を示した。

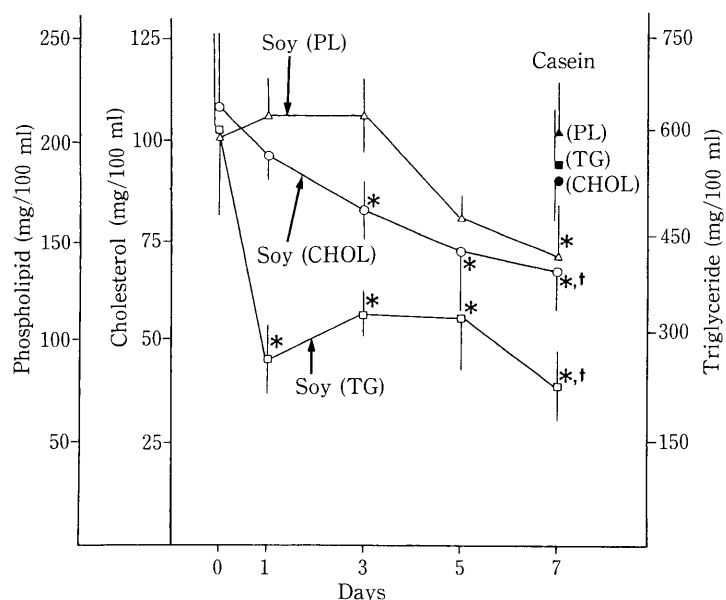


Fig. 4. Changes in the serum lipid levels after replacement of a purified diet containing casein with that containing soybean protein. *Significantly different from the value at day 0 at $p < 0.05$. †Significantly different from the corresponding values in rats fed casein throughout at $p < 0.05$. CHOL: cholesterol, TG: triglyceride, PL: phospholipid.

Table 1. Activities of intestinal HMG-CoA reductase in rats fed different proteins

Dietary protein	HMG-CoA reductase activities			
	Specific activity (pmol/min/mg protein)		Total activity (nmol/hr/segment)	
	Jejunum	Ileum	Jejunum	Ileum
Soybean protein	426 ± 48 ^a	254 ± 34 ^a	872 ± 101 ^a	112 ± 15 ^a
Wheat gluten	347 ± 21 ^{ab}	201 ± 29 ^{ab}	578 ± 48 ^b	70 ± 9 ^b
Lactalbumin	356 ± 26 ^{ab}	138 ± 22 ^b	627 ± 56 ^b	29 ± 4 ^c
Sardine protein	296 ± 37 ^b	186 ± 5 ^{ab}	459 ± 45 ^b	76 ± 21 ^b

Values represent means ± SE of 6 rats. Rats weighing approximately 200 g were given purified diets containing different protein for 7 days. Values in a column not sharing a common superscript letter are significantly different at $p < 0.05$.

Table 2. Serum and hepatic lipid levels in rats fed different proteins

Dietary protein	Serum lipids (mg/100 ml)			Hepatic lipids (mg/g)		
	CHOL	TG	PL	CHOL	TG	PL
Soybean protein	71.2 ± 3.7 ^a	160 ± 35 ^a	203 ± 16 ^{ab}	1.92 ± 0.11 ^a	13.9 ± 2.2 ^a	28.7 ± 0.7 ^a
Wheat gluten	69.3 ± 3.3 ^a	203 ± 21 ^a	202 ± 5 ^a	2.36 ± 0.11 ^b	25.4 ± 3.7 ^a	22.4 ± 0.8 ^b
Lactalbumin	73.0 ± 2.8 ^a	253 ± 28 ^a	206 ± 6 ^a	2.37 ± 0.16 ^b	27.5 ± 6.6 ^a	28.0 ± 0.3 ^a
Sardine protein	103.3 ± 4.8 ^b	328 ± 57 ^b	282 ± 8 ^b	2.65 ± 0.15 ^b	56.5 ± 8.4 ^b	27.8 ± 0.5 ^a

Values represent means ± SE of 6 rats. The experiment was the same as that described in the footnote of Table 1. Values in a column not sharing a common superscript letter are significantly different at $p < 0.05$. TG: triglyceride, CHOL: cholesterol, PL: phospholipid.

大豆たん白質はカゼインと比較して小腸 HMG-CoA reductase 活性を上昇させることが最近明らかにされている⁵⁾。本研究の結果はこの知見を確認するとともに、この大豆たん白質の効果が3日以内という短期間に速やかに発現することを観察した。著者らは小腸の HMG-CoA reductase 活性が酵素分子のリン酸化—脱リン酸化による短期的調節機構により制御されることを報告したが⁶⁾、食餌たん白質の速やかな効果はこのような機構の介在を示唆している。

一般に、植物性たん白質は動物性たん白質と比較し血清 CHOL 濃度低下作用を示す⁷⁾。本実験でも小麦グルテンは大豆たん白質と共に血清 CHOL 濃度低下効果を示したが、小腸 HMG-CoA reductase 活性を上昇させることはなかった。このことから小腸の HMG-CoA reductase 活性の上昇は植物性たん白質に一般的に見られるものではなく、大豆たん白質に特異的なものであると推察される。

小腸の活発な CHOL 合成の生理的意義は、おそらくカイロミクロン形成および粘膜細胞の活発な新生のための CHOL の供給にあると思われる。従って、種々の食餌たん白質はこのいずれかの過程に影響を与え、結果として HMG-CoA reductase 活性を変動させたものと思われる。大豆たん白質は小腸におけるカイロミクロン形成と apoA-I の合成を抑制し⁵⁾、また血清 CHOL 濃度を低下させるにもかかわらず小腸 HMG-CoA reductase 活性を上昇させる。このことから、カイロミクロン形成の変化が食餌たん白質による HMG-CoA reductase 活性の変動に関与しているとは考え難く、むしろ細胞新生の変化が関与している可能性が考えられる。食餌の質、量により腸粘膜細胞の新生速度が変化することは良く知られた事実であるが^{7,8)}、食餌たん白質の種類がこの過程にいかなる影響を与えるかは知られておらず今後の検討課題である。

要 約

食餌たん白質のラットの 小腸 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA (HMG-CoA) reductase 活性と血清、肝臓の脂質濃度への影響を調べた。飼料を市販固型飼料から大豆たん白質あるいはカゼインをたん白質源とする純化食に切り換えると、空腸の reductase 活性は上昇し、回腸の活性は低下した。空腸活性の上昇は大豆たん白質でより顕著であった。カゼイン食を8日間与えた後、大豆たん白質食で飼育すると、酵素活性は空腸、回腸とも1～3日以内に明確に上昇した。種々の動物性（イワシたん白質、ラクトアルブミン）および植物性（大豆たん白質、小麦グルテン）たん白

質のうち、大豆たん白質のみがこのような特異的効果を示した。血清コレステロール濃度は植物性たん白質で低かったが、肝臓コレステロール低下効果は大豆たん白質にのみ認められた。

文 献

- 1) Sugano, M. (1983): Hypocholesterolemic effect of plant protein in relation to animal protein: mechanism of action, in "Animal and Vegetable Proteins in Lipid Metabolism and Atherosclerosis", ed. by Gibney, M. J. and Kritchevsky, D., Alan R. Liss Inc., New York. pp. 51-84.
- 2) 菅野道廣, 田中一成, 池田郁男, 今泉勝己(1984): 分離大豆たん白質のラット血清コレステロール濃度低下作用 (V). 大豆たん白質栄養研究会会誌, 5, 75-78.
- 3) Reiser R., Henderson, G. K., O'Brien B. C. and Thomas, J. (1977): Hepatic 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme-A reductase of rats fed semipurified and stock diets. *J. Nutr.*, 107, 453-457.
- 4) Nagata, Y., Ishiwaki, N. and Sugano, M. (1982): Studies on the mechanism of antihypercholesterolemic action of soy protein and soy protein-type amino acid mixture in relation to the casein counterparts in rats. *J. Nutr.*, 112, 1614-1625.
- 5) Tanaka, K., Imaizumi, K. and Sugano, M. (1983): Effects of dietary protein on the intestinal synthesis and transport of cholesterol and apolipoprotein A-I in rats. *J. Nutr.*, 113, 1388-1394.
- 6) Oku, H., Ide, T. and Sugano, M. (1984): Reversible inactivation-reactivation of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase of rat intestine. *J. Lipid Res.*, 25, 254-261.
- 7) Jacobs, L. R. (1983): Effect of dietary fiber on mucosal growth and cell proliferation in the small intestine of the rat: a comparison of oat bran, pectin, and guar with total fiber deprivation. *Am. J. Clin. Nutr.*, 37, 954-960.
- 8) Sircar, B., Johnson, L. R. and Lichtenberger, L. M. (1983): Effect of synthetic diets on gastrointestinal mucosal DNA synthesis in rats. *Am. J. Physiol.*, 244, G327-335.