

分離大豆たん白質は食後高レムナント血症を改善する

Soy Protein Isolate Favorably Affects a Postprandial Lipemia in Normolipidemic Subjects

繁 英樹・東 賢治・石川俊次・山下 毅・富安幸志・吉田 博・
細合浩司・伊藤利光・中島 啓・綾織誠人・米村 篤・宮島恵美子・
乃美御幸・竹村美由貴・中村治雄(防衛医科大学校第1内科)

Hideki SHIGE, Kenji HIGASHI, Toshitsugu ISHIKAWA, Takeshi
YAMASHITA, Koji TOMIYASU, Hiroshi YOSHIDA, Hiroshi HOSOAI,
Toshimitsu ITO, Kei NAKAJIMA, Makoto AYAORI, Atsushi YONEMURA,
Emiko MIYAJIMA, Miyuki NOMI, Miyuki TAKEMURA and Haruo
NAKAMURA

First Department of Internal Medicine, National Defense Medical College,
Tokorozawa 359

ABSTRACT

Postprandial lipemia has recently been considered to be atherogenic. Soybean protein has been reported to reduce plasma cholesterol concentrations in humans as well as in experimental animals. However, the effect of soy bean protein on postprandial lipemia has not been examined yet. To elucidate the effect of soybean protein on postprandial lipemia, oral fat load test was performed in normolipidemic male subjects. Eleven normolipidemic male subjects were assigned to either a 20 g/day soy protein isolate (SPI) diet or a casein diet for three weeks in a crossover design. Both diets consisted of ordinary food compositions added with 20 g/day of SPI or casein. Forty grams per square meter of body surface area of cow milk fat were administered before and three weeks after the experimental diets. Fasting plasma lipids and apolipoproteins concentrations did not change during both SPI and casein diet. Triglyceride (TG) response and Remnant Like Particles (RLP)-TG response to the fat load were not affected by both diets. However, RLP-C response area was significantly increased by a casein diet (AUC +26.7%, $P=0.032$), whereas it was decreased by SPI diet (AUC -37.5%, $P=0.071$). These results suggest that SPI diet favorably alter a postprandial lipemia, particularly improving remnant metabolism, in normolipidemic subjects. *Rep. Soy Protein Res. Com., Jpn.* **16**, 36-40, 1995.

血清脂質は、原則として12時間以上の禁食後に採血した早朝空腹時血清で測定される。しかし一日に三度の食事を習慣とするヒトの場合は、一日の時間帯の大部分は、食事由来の脂肪が吸収されて腸管で作られるカイロミクロンや、肝臓で作られる超低比重リポ蛋白

(VLDL) 等の中性脂肪豊富リポ蛋白 (TGリッチリポ蛋白) が増加したいわゆる食後高脂血症の状態である。TGリッチリポ蛋白はそれ自身が動脈硬化を促進する作用を有し^{1,2)}、このため近年、TGリッチリポ蛋白の処理が障害され食後高脂血症が遷延した状態では冠動脈

硬化が促進されると考えられ、注目されている³⁻⁵⁾。

大豆たん白質は種々の実験動物やヒトにおいて空腹時血清コレステロールを低下させることが報告されており⁶⁻⁸⁾、われわれの研究室でも本研究会において発表してきた。しかし大豆たん白質が食後高脂血症に及ぼす影響に関してはこれまでヒトにおいては報告がない。今回我々は食後高脂血症に及ぼす大豆たん白質の影響を検討するため以下の実験を行った。

方 法

対象

11名の健常男性を対象とした(32.6±6.4歳, 73.8±10.4 kg)。

デザイン

20g/日のカゼインを含む食事を1週間摂取させた

後、対象を無作為に2群に分けた。引き続き1群に20g/日の分離大豆たん白質(SPI)を、他群に同量のカゼインを含む食事を3週間摂取させた。2週間のインターバルの後、クロスオーバーして更に同様の検討を行った。期間中、一週間おきに空腹時血清を測定した。SPI及びカゼイン食摂取前及び3週間後に体表面積当たり40 g/m²の脂肪負荷試験(明治フレッシュクリーム)を実施した。脂肪負荷前、及び2時間毎に6時間まで採血を行った。実験期間中、SPI及びカゼインを除く他の食事成分は一定となるように調整した。

測定

血清脂質は酵素法にて測定した。高比重リポ蛋白(HDL)-コレステロールは沈澱法にて測定した。レムナント様粒子(RLP)-コレステロール、及びRLP-TGはモノクローナル抗体法にて測定した。低比重リポ蛋白(LDL)-コレステロールはFriedewaldの式にて求め

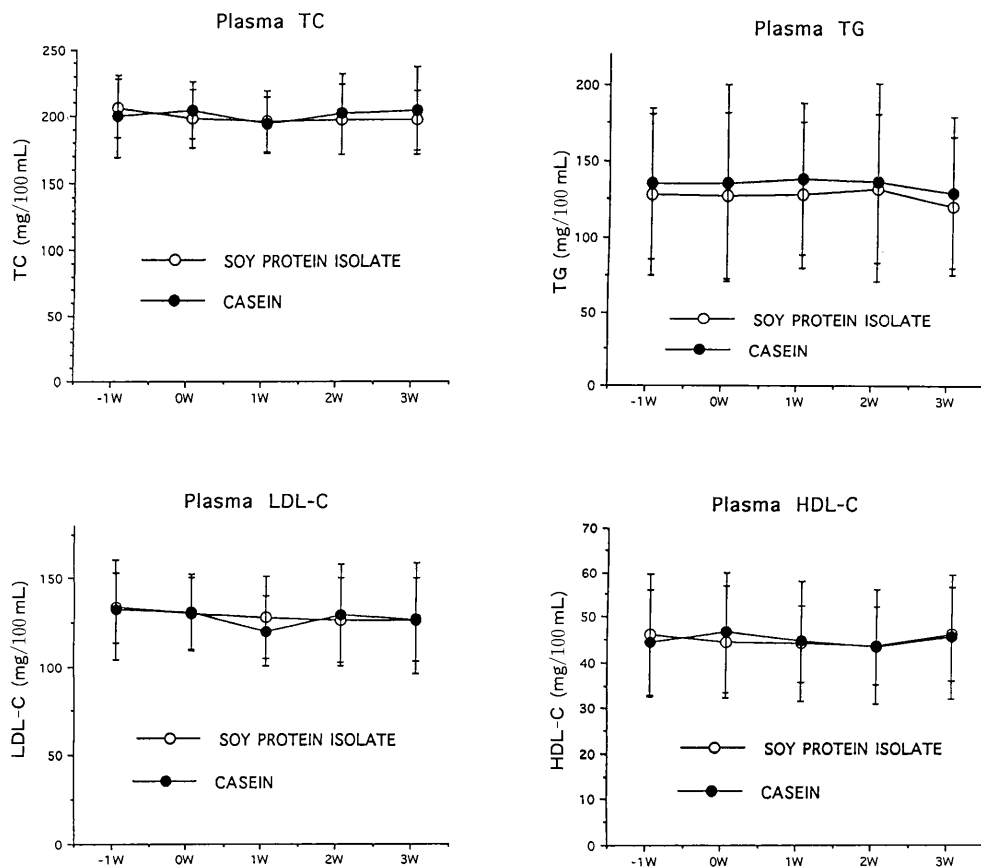


Fig. 1. Effect of soy protein isolate and casein on the concentrations of plasma lipoproteins and lipids. Line graphs show the changes of plasma lipoproteins and lipids concentration during experimental diets. Mean ± SD, n=11.

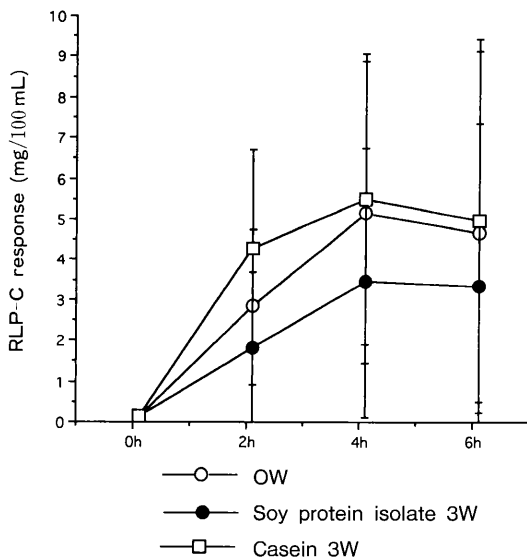


Fig. 2. Change of RLP-C response to fat load after the intake of soy protein isolate (SPI) or casein. SPI tended to decrease the response of RLP-C to fat load, and casein significantly increased the response. Mean $\pm$ SD, $n=11$.

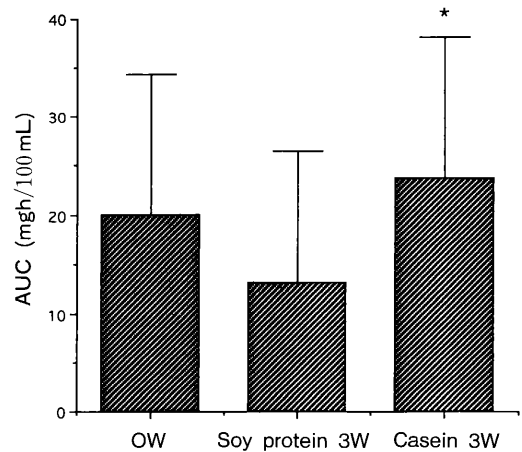


Fig. 3. Change of RLP-C response area to fat load after the intake of soy protein isolate (SPI) or casein. SPI tended to decrease the response area of RLP-C, and casein significantly increased the response area. $P < 0.05$ compared to control. Mean $\pm$ SD, $n=11$.

た。
統計

SPI及びカゼイン摂取期間中の空腹時血清脂質及び摂取期間前後での脂肪負荷後血清脂質の変化は repeated measures ANOVAにて検討した。摂取期間前後の脂肪負荷後血清脂質変化の曲線下面積 (AUC) の比較は paired t -testで行った。

結 果

SPI及びカゼイン摂取期間中、空腹時総コレステロール (TC), TG, HDL-C, LDL-Cは前値に比較して変化しなかった。また両食事間の比較においても血清脂質に差を認めなかった (Fig. 1)。

SPI及びカゼイン摂取前後に行った脂肪負荷試験において、負荷後各時間における血清TG, RLP-TG, 及び負荷後各時間の測定値の脂肪負荷前値に対する増加分デルタTG, デルタRLP-TG, 及びその曲線下面積AUCはSPIおよびカゼイン摂取前後で差は認められなかった。これに対して、負荷後各時間の血清RLP-C値の脂肪負荷前値に対する増加分デルタRLP-Cはカゼイン3週間後には摂取前に比較して、2時間目から6時間目に至るまで高値を示した (Fig. 2)。またAUC

は、カゼイン摂取3週間後は摂取前に比較して有意に増大した (Fig. 3)。一方、デルタRLP-CはSPI摂取3週間後は摂取前に比較して2時間目から6時間目に至るまで低値を示した (Fig. 2)。またAUCは、SPI摂取3週間後は摂取前に比較して減少傾向が認められた (Fig. 3)。これらの結果、健康男性において20 g/日のSPI摂取は空腹時血清脂質に影響を与えること無しに食後高脂血症、特にRLP-C代謝に好影響を与えることが示された。

考 察

血清コレステロール特にLDL-コレステロールが動脈硬化の危険因子であり、またHDL-コレステロールが動脈硬化の負の危険因子であることは、多くの疫学調査により明らかとなっている。しかし臨床においては、空腹時に採血したサンプルで測定されるこれら2種類のリポ蛋白では説明できない症例が数多く存在することが知られている。

通常、ヒトにおいては1日の大部分は食後高脂血症の状態にあり、食事由来のコレステロールやTGが血液中に増加している。Zilversmitが動物実験において、食後高脂血症が動脈硬化を促進する可能性を指摘して

以来⁹⁾、ヒトを対象とした実験においてもこの考えは裏付けられている³⁻⁵⁾。すなわち、冠動脈硬化を有する患者は、その空腹時血清脂質値に関わらず、脂肪負荷後高脂血症の処理が対照に比較して遅延しており、食後高脂血症の遷延は冠動脈硬化の危険因子となる事が幾つかの臨床研究において示されている。

脂肪負荷後血液中には脂肪が腸管から吸収される際に形成されるカイロミクロンや肝臓から分泌されるVLDLなどのTGリッチリポ蛋白が増加する。これらTGリッチリポ蛋白は脂肪組織や筋肉に分布する毛細血管内皮細胞表面に付着したりリポ蛋白リパーゼ(LPL)の働きにより、TGが分解され、またコレステロールエステル転送蛋白(CETP)の働きによりHDLからコレステロールエステルを受け取って、相対的にコレステロール比率が増加したレムナントリポ蛋白へと変化する。レムナントリポ蛋白を構成する主なアポ蛋白はアポB48及びアポEであり、このアポEが肝臓に存在するLDL受容体やレムナント受容体によって認識されると、レムナントリポ蛋白は速やかに処理される。レムナントリポ蛋白の処理に係るLPLの活性が低下した状態では食後高脂血症が遷延すると考えられる¹⁰⁾。

大豆たん白質は実験動物及びヒトにおいて空腹時血清TC、LDL-Cを低下することが知られている。大豆たん白質の血清TC低下機序は明らかではないが、以下の事が指摘されている。(1)ウサギやラット等の実験動物において、大豆たん白質はコレステロールあるいは胆汁酸の腸管からの吸収を阻害する¹¹⁾。(2)ヒト及び実験動物において、大豆たん白質はLDL受容体活性を亢進させる¹²⁻¹⁴⁾。(3)大豆たん白質はヒトにおいてLPL活性を上昇させる¹⁵⁾。(4)インスリン、グルカゴン、甲状腺ホルモン等に影響を与える¹⁶⁾。

今回の我々の検討では、健常男性にSPI 20 g/日を3週間摂取させたところ、摂取前に比較して脂肪負荷後血清RLP-Cの反応に減少傾向が認められた。また、カゼイン20 g/日を3週間摂取させた場合は、RLP-Cの反応はむしろ有意に増大した。一方、血清TG、RLP-TGの反応はSPI、カゼイン共に影響しなかった。今回我々はこの大豆たん白質のRLP-C反応の減少作用の機序に関しては直接検討していないが、今回のRLP-C反応の減少の機序として、(1)腸管からのコレステロール吸収の抑制、(2)肝臓LDL受容体活性の上昇、(3)LPL活性の上昇が関与したものと考えられる。今回の検討では、SPI 3週間摂取後、デルタRLP-Cが2時間目の急性期から、摂取前に比較して低値を示している。このことから(1)の腸管からの吸収の抑制が機序として

最も考えられやすい。SPI摂取が空腹時血清TC、LDL-Cには影響を与えていない事から、(2)のLDL受容体を介する機序は考えにくい。またSPI摂取は空腹時血清TG、及び脂肪負荷後血清TG、血清RLP-TGの反応に影響しない事から(3)のLPL活性を介する機序も考えにくいと思われる。

レムナントリポ蛋白の処理に関する受容体として、LDL受容体以外に、肝臓におけるレムナント受容体が重要な役割を果たしていると考えられている¹⁷⁾。このレムナント受容体の候補としてLDL受容体関連蛋白(LRP)が知られている¹⁸⁾。このLRPに及ぼす大豆たん白質の影響に関しては報告がない。今回の脂肪負荷後RLP-Cの反応減少にこのLRPが関与するかどうか、今後の課題と考えられる。

結 語

健常男性にSPI 20 g/日を3週間摂取させたところ、空腹時血清脂質、及び脂肪負荷後TG、RLP-TG反応に影響を与えること無しに、RLP-Cの脂肪負荷後反応を減少させた。大豆たん白質摂取が食後高脂血症、特に食後高レムナント血症を改善し、動脈硬化の危険因子の減少に有用であることが示された。

文 献

- 1) Criqui MH, Hess G, Cohn R, Cowan LD, Suchindran CM, Bangdiwala S, Krichevsky S, Jacobs DR Jr, O'Grady HK and Davis CE (1993): Plasma triglyceride level and mortality from coronary heart disease. *N Engl J Med*, **328**, 1220-1225.
- 2) Austin MA (1991): Plasma triglyceride and coronary heart disease. *Arterioscler Thromb*, **11**, 2-14.
- 3) Groot RPH, van Stiphout WAHJ, Krauss XH, Jansen H, van Toll A, van Ramshorst E, Chin-on S, Hofman A, Cresswell S and Havekes L (1991): Postprandial lipoprotein metabolism in normolipidemic men with and without coronary artery disease. *Arterioscler Thromb*, **11**, 653-662.
- 4) Simpson HS, Williamson CM, Olivercrona T, Pringle S, Maclean J, Lorimer AR, Bonnefous F, Bogaievsky Y, Packard CJ and Shepherd J (1990): Postprandial lipemia, fenofibrate and

- coronary artery disease. *Atherosclerosis*, **85**, 193-202.
- 5) Patsch JR, Miesenbock G, Hopferweiser T, Muhlberger V, Knapp E, Dunn JK, Gotto AM Jr and Patsch W (1992) : Relation of triglyceride metabolism and coronary artery disease. Studies in the postprandial state. *Arterioscler Thromb*, **12**, 1336-1345.
 - 6) Gaddi A, Ciarrocchi A, Matteucci A, Rimondi S, Ravaglia G, Descovich GC and Sirtori CR (1991) : Dietary treatment for familial hypercholesterolemia - differential effects of dietary soy protein according to the apolipoprotein phenotypes. *Am J Clin Nutr*, **53**, 1191-1196.
 - 7) Vahouny GV, Adamson I, Chalcarz W, Satchithanandam S, Muesing R, Klurfeld DM, Tepper SA, Sanghvi A and Kritchevsky D (1985) : Effect of casein and soy protein on hepatic and serum lipids and lipoprotein distribution in the rat. *Atherosclerosis*, **56**, 127-137.
 - 8) 中村治雄, 宮島恵美子 (1992) : 血清脂質, リポ蛋白にたいする大豆ペプチドの影響. 大豆たん白質栄養研究会会誌, **13**, 127-129.
 - 9) Zilversmit DB (1979) : Atherogenesis ; a postprandial phenomenon. *Circulation*, **60**, 473-485.
 - 10) Sprecher DL, Knauer SL, Black DM, Kaplan LA, Akeson AA, Dusing M, Lattier D, Stein EA, Rymaszewski M and Wiginton DA (1991) : Chylomicron - retinyl palmitate clearance in type I hyperlipidemic families. *J Clin Invest*, **88**, 985-994.
 - 11) Vahouny GV, Chalcarz W, Satchithanandam S, Adamson I, Klurfeld DM and Kritchevsky D (1984) : Effect of soy protein and casein intake on intestinal absorption and lymphatic transport of cholesterol and oleic acid. *Am J Clin Nutr*, **40**, 1156-1164.
 - 12) Lovati M, Manzoni C, Canavesi A, Sirtori M, Vaccarino V, Marchi M, Gaddi G and Sirtori CR (1987) : Soybean protein diet increases low density lipoprotein receptor activity in mononuclear cells from hypercholesterolemic patients. *J Clin Invest*, **80**, 1498-1502.
 - 13) Cohn JS and Nestel PJ (1985) : Hepatic lipoprotein receptor activity in rat fed casein and soy protein. *Atherosclerosis*, **56**, 247-250.
 - 14) Sirtori CR, Galli G, Lovati MR, Carrara P, Bosio E and Kienle MG (1984) : Effects of dietary proteins on the regulation of liver lipoprotein receptors in rats. *J Nutr*, **114**, 1493-1500.
 - 15) Vessby B, Karlstrom B, Lithell H, Gustafsson IB and Werner I (1982) : The effects on lipid and carbohydrate metabolism of replacing some animal protein by soy-protein in a lipid lowering diet for hypercholesterolemic patients. *Human Nutr-Appl Nutr*, **36**, 179-189.
 - 16) Forsythe WA (1986) : Comparison of dietary casein or soy protein effects on plasma lipids and hormones concentration in the gebril. *J Nutr*, **116**, 1165-1171.
 - 17) Kita T, Goldstein JL, Brown MS, Watanabe Y, Hornick CA and Havel RJ (1983) : Hepatic uptake of chylomicron remnants in WHHL rabbits : a mechanism genetically distinct from the low density lipoprotein receptor. *Proc Natl Acad Sci USA*, **79**, 3623-3627.
 - 18) Beisiegel U, Weber W, Ihrliki G, Herz J and Stanley KK (1989) : Low density receptor-related protein, LRP, is an apolipoprotein E-binding protein. *Nature*, **341**, 162-164.